

88-339423/48

B02

THOM 25.05.87

B(6-D3, 6-D4, 6-E5, 12-F2, 12-F5)

THOMAE K GMBH

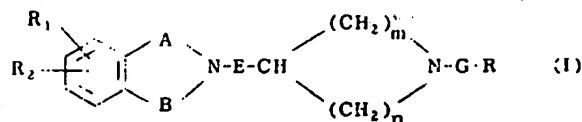
\*EP -292-840-A

25.05.87-DE-717561 (30.11.88) A61k-31/40 C07d-209  
C07d-223/16 C07d-317 C07d-401/06 C07d-403/06 C07d-405/14  
C07d-409/14 C07d-491/04

New isoindoline, isoquinoline or benzazepine derivs. - with  
hypotensive, anti-tachycardia and cardiac oxygen requirement  
reducing activity

C88-149975 RIAT BE CH DE ES FR GB GR IT I LU NL SE

Bicyclic amine derivs. of formula (I), their enantiomers,  
diastereomers, N-oxides and acid addition salts are new



A = -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- or CH=CH;

B = -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CO- or \*-CH<sub>2</sub>-CO- (\* denoting C-  
atom attached to benzene ring);

E = unbranched 1-3C alkylene opt. substd. by a 1-3C alkyl  
gp.;

G = unbranched 1-6C alkylene opt. substd. by a 1-3C alkyl

gp., the methylene gp. linked to R when G is un-  
branched 3-6C alkylene opt. substd. by a 1-3C alkyl gp.  
opt. being replaced by O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH or N-(1-3C  
alkyl);

R<sub>1</sub> = H, halogen, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, mono- or di(1-3C alkyl)  
amino, 1-3C alkyl, OH, 1-3C alkoxy or phenyl-(1-3C  
alkoxy);

R<sub>2</sub> = H, halogen, OH, 1-3C alkoxy, phenyl-(1-3C alkoxy) or  
1-3C alkyl;

or R<sub>1</sub> + R<sub>2</sub> = 1 or 2C alkylendioxy;

m = 1, 2, 3, 4, 5 or 6;

n = 0, 1, 2 or 3, n + m being 3, 1, 5 or 6;

R = (a) a 5- or 6-membered heteroaromatic ring, linked via a  
C- or N-atom, contg. one O-, S- or N-atom, two N-atoms  
or one N-atom and one O- or S-atom as heteroatoms and  
opt. fused to a phenyl ring (which may carry the linkage  
to the residue G), the carbon skeleton of the hetero-  
aromatic ring system opt. being mono- or disubstd. by  
halogen, alkyl, OH, alkoxy, phenylalkoxy, phenyl,  
dimethoxyphenyl, NO<sub>2</sub>, amino, acetamido, carbamoylamino,  
N-alkylcarbamoylamino, CH<sub>2</sub>OH, SH, alkylmercapto,

EP-292840-A+

alkylsulphanyl, alkylsulphonyl, alkylsulphonyloxy, alkyl-  
sulphonylamino, alkoxycarbonylmethoxy, carboxymethoxy  
or alkoxymethyl or monosubstd. by methylenedioxy or  
ethylenedioxy and an imino gp. in the ring system opt.  
being substd. by alkyl, phenylalkyl or phenyl, an  
indolyl gp. opt. additionally being substd. by a methyl-  
amino, dimethylamino, methoxy, acetoxy, CF<sub>3</sub>, CCl<sub>3</sub>,  
COOH, COOCH<sub>3</sub>, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CN, cyclohexyl, trimethoxy-  
phenyl, trifluorophenyl, trichlorophenyl, tribromophenyl,  
dihaloaminophenyl, benzy!, benzyloxy or benzylamino gp.  
(benzyl, benzyloxy and benzylamino substituents opt. in turn  
being mono-, di- or trisubstd. by OCH<sub>3</sub> or CH<sub>3</sub>);

(b) naphthyl opt. monosubstd. by 1 or 2C alkylendioxy  
or mono- or disubstd. by halogen, alkyl, OH, alkoxy,  
alkylsulphonyloxy, NO<sub>2</sub>, amino or alkanoylamino;

(c) benzyloxy;

(d) 4,5,6,7-tetrahydro-benzo [b] thienyl; or (when G  
is CH<sub>2</sub> or CO);

(e) phenyl opt. monosubstd. by 1 or 2C alkylendioxy,  
phenyl substd. by halogen, alkyl, OH, alkoxy, phenyl-  
alkoxy, NO<sub>2</sub>, amino, alkanoylamino, alkylsulphonylamino,  
bis(alkylsulphonyl)amino, alkylsulphonyloxy, CF<sub>3</sub>,  
OCF<sub>3</sub> or trifluoromethylsulphonyloxy, phenyl disubstd. by  
halogen, alkyl or alkoxy, trialkoxyphenyl, tetraalkyl-  
phenyl or dihalo-aminophenyl;

alkyl, alkanoyl and alkoxy residues attached to R are  
1-3C unless specified otherwise.

#### USE

(I) have hypotensive activity and long-lasting heart  
rate lowering activity, and reduce the oxygen-requirement  
of the heart.

They are suitable for the treatment of sinus tachycardias  
and for the prophylaxis and therapy of ischaemic heart  
diseases.

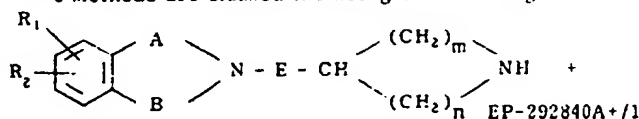
#### SPECIFICALLY CLAIMED

15 Cpd. (I) including

3-[N-(2-(2-naphthyl)ethyl)-3-piperidylmethyl]-7,8-  
dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepine; and  
3-[N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)hexahydro-3-azepinyl-  
methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-  
benzazepine.

#### PREPARATION

5 Methods are claimed including the following:



EP-292840A+/1

88-339423/48

Z<sub>1</sub> - G - R → (I)

(III)

Z<sub>1</sub> = a nucleophilic leaving gp., OH or (together with an H-  
atom of the adjacent methylene gp.) oxo.

#### EXAMPLE

2-(3-Piperidylmethyl)-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-  
tetrahydroisoquinoline (1 g), DMSO (5 ml), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.5 g)  
and 2-(3-chloropropyl)-naphthalene (0.75 g) are heated  
3 hrs. at 120°C, poured into ice water, and extd. with  
ethyl acetate (3 x 50 ml). The combined organic phases  
are washed with 2M NaOH and water, dried (MgSO<sub>4</sub>) and  
concd. in vacuo.

The residue is purified on silica gel with 1% EtOH in  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, pptd. from acetone soln. with ethereal HCl and  
crystallised from acetone to give 2-[N-(3-(2-naphthyl)  
propyl)-3-piperidylmethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-  
tetrahydroisoquinoline hydrochloride (0.74 g), m.pt. 179-  
181°C. (10°pp280HDDwgNo0/0).

(G) ISR: No Search Report.

EP-292840-A/2

⑨



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

⑪

Veröffentlichungsnummer:

**0 292 840  
A2**

⑫

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑲ Anmeldenummer: 88107867.9

⑳ Anmeldetag: 24.05.88

㉑

Int. Cl.4: C07D 401/06 , C07D 401/14 ,  
C07D 405/14 , C07D 409/14 ,  
C07D 403/06 , C07D 403/14 ,  
C07D 223/16 , C07D 491/04 ,  
A61K 31/40 , A61K 31/44 ,  
A61K 31/47 , //(C07D491/04,  
317:00,221:00),(C07D491/04,  
317:00,209:00),(C07D491/04,  
317:00,223:00)

㉒ Priorität: 25.05.87 DE 3717561

㉓ Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
30.11.88 Patentblatt 88/48

㉔ Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

㉕

Anmelder: Dr. Karl Thomae GmbH  
Postfach 1755  
D-7950 Biberach 1(DE)

㉖

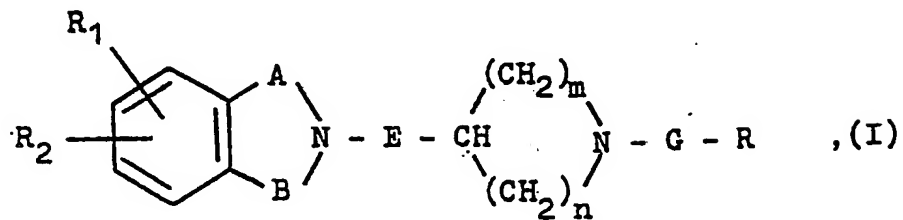
Erfinder: Helder, Joachim, Dr. Dipl.-Chem.  
Am Hang 3  
D-7951 Warthausen 1(DE)  
Erfinder: Psiorz, Manfred, Dr. Dipl.-Chem.  
Bergstrasse 5  
D-7957 Schemmerhofen-Alberweiler(DE)  
Erfinder: Bomhard, Andreas, Dr. Dipl.-Chem.  
Dinglingerstrasse 9  
D-7950 Biberach 1(DE)  
Erfinder: Hauer, Norbert, Dr. Dipl.-Chem.  
Stresemannstrasse 40  
D-7950 Biberach 1(DE)  
Erfinder: Narr, Berthold, Dr. Dipl.-Chem.  
Obere Au 5  
D-7950 Biberach 1(DE)  
Erfinder: Noll, Klaus, Dr. Dipl.-Chem.  
Im Schönblick 3  
D-7951 Warthausen 1(DE)  
Erfinder: Lillie, Christian, Dr.  
Hansl-Niese-Weg 12  
A-1130 Wien(AT)  
Erfinder: Kobinger, Walter, Prof. Dr.  
Belghofergasse 27  
A-1121 Wien(AT)  
Erfinder: Dämmgen, Jürgen, Dr.  
Elchweg 7  
D-7951 Sulmingen(DE)

**EP 0 292 840 A2**

㉗

Neue cyclische Aminderivate, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

⑤ Die vorliegende Erfindung betrifft neue cyclische Aminderivate der allgemeinen Formel



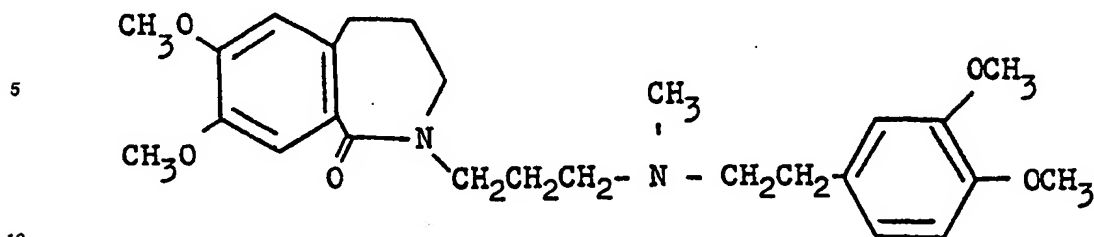
in der

A, B, E, G, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, m und n wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Enantiomeren, deren Diastereomeren, deren N-Oxide und deren Säureadditionssalze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Herzfrequenzsenkende Wirkung.

Die neuen Verbindungen können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.

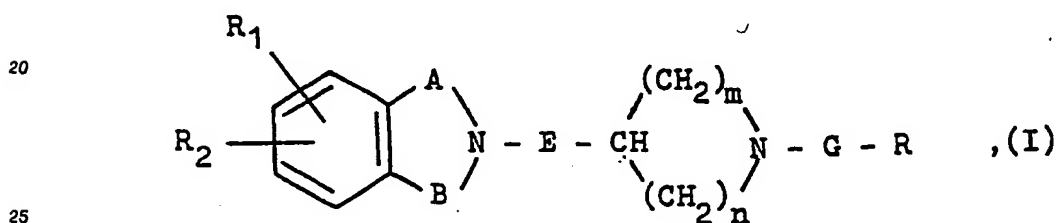
# Neue cyclische Aminderivate, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung

In der britischen Patentschrift 1 548 844 wird u.a. die Verbindung der Formel



und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze beschrieben, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweist, nämlich neben einer milden blutdrucksenkenden Wirkung insbesondere eine selektive Herzfrequenzsenkende Wirkung.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die neuen cyclischen Aminderivate der allgemeinen Formel



deren Enantiomeren, deren Diastereomeren, deren N-Oxide und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, noch wertvollere pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine blutdrucksenkende und eine langanhaltende Herzfrequenzsenkende Wirkung und eine herabsetzende Wirkung auf den O<sub>2</sub>-Bedarf des Herzens.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die neuen cyclischen Aminderivate der obigen allgemeinen Formel I, deren Enantiomeren, deren Diastereomeren, deren N-Oxide, deren Säureadditionssalze, insbesondere für die pharmazeutische Verwendung deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

A eine -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH=CH-Gruppe,

B eine -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CO- oder -CH<sub>2</sub>CO-Gruppe,

x

wobei das mit x gekennzeichnete Kohlenstoffatom mit dem Phenylkern verknüpft ist,

E eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

G eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die mit einem aromatischen oder heteroaromatischen Rest R verbundene Methylengruppe einer gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierten geradkettigen Alkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy- oder Phenylalkoxygruppe, wobei jeder Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom oder Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy- oder Alkylgruppe, wobei



jeder Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,

m die Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und

n die Zahl 0, 1, 2 oder 3, wobei jedoch n + m die Zahl 3, 4, 5 oder 6 darstellen muß, und

- 5 R einen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundenen 5- oder 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, welcher ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom, zwei Stickstoffatome oder ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, und an den zusätzlich ein Phenylring ankondensiert sein kann, wobei in diesem Fall auch die Bindung über den Phenylkern erfolgen kann, und in denen das Kohlenstoffgerüst der vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Ringe durch ein Halogenatom, eine
- 10 Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Phenyl-, Dimethoxyphenyl-, Nitro-, Amino-, Acetyl-amino-, Carbamoylamino-, N-Alkyl-carbamoylamino-, Hydroxymethyl-, Mercapto-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Alkylsulfonylamino-, Alkoxycarbonylmethoxy-, Carboxymethoxy- oder Alko-xymethylgruppe mono- oder disubstituiert oder durch eine Methylen oder Ethylendioxygruppe substituiert sein kann und gleichzeitig eine gegebenenfalls vorhandene Iminogruppe in den vorstehend erwähnten
- 15 heteroaromatischen Ringen durch eine Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann, wobei eine vorstehend erwähnte Indolylgruppe zusätzlich durch eine Methylamino-, Dimethylamino-, Methoxy-, Acetoxy-, Trifluormethyl-, Trichlormethyl-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Cyano-, Cyclohexyl-, Trimethoxyphenyl-, Trifluorphenyl-, Trichlorphenyl-, Tribromphenyl-, Dihalogenamino-phenyl-, Benzyl-, Benzyloxy- oder Benzylaminogruppe substituiert sein kann und hierbei die vorstehend erwähnten
- 20 Benzyl-, Benzyloxy- oder Benzylaminosubstituenten der Indolylgruppe im Benzylkern durch Methoxy- oder Methylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine gegebenenfalls durch eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen substi-tuierte Naphthylgruppe oder eine durch Halogenatome, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfonyloxy-, Nitro-, Amino- oder Alkanoylamino-gruppen mono- oder disubstituierte Naphthylgruppe, wobei die Substituenten
- 25 gleich oder verschieden sein können, eine Benzyloxy- oder 4,5,6,7-Tetrahydro-benzo[b]thienylgruppe, und auch, wenn B eine -CH<sub>2</sub>- oder -CO-Gruppe darstellt, eine gegebenenfalls durch eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen substituierte Phenylgruppe, eine durch ein Halogenatom, eine Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Nitro-, Amino-, Alkanoylamino-, Alkylsulfonylamino-, Bis(alkylsulfonyl)amino-, Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy- oder Trifluormethylsulfonyloxygruppe substituierte Phe-nylgruppe, eine durch Halogenatome, Alkyl- oder Alkoxygruppen disubstituierte Phenylgruppe, wobei die
- 30 Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Trialkoxyphenyl-, Tetraalkylphenyl- oder Dihalogen-aminophenylgruppe, wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde, die bei der Definition des Restes R vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkoxy- oder Alkanoylteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können.

- 35 Für die bei der Definition der Reste eingangs erwähnten Bedeutungen kommt beispielsweise für R<sub>1</sub> die des Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, Nitro-, Amino-, Methylamino-, Ethylamino-, n-Propylamino-, Isopropylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Di-n-propylamino-, Diisopropylamino-, N-Methyl-ethylamino-, N-Methyl-n-propylamino-, N-Methyl-isopropylamino-, N-Ethyl-n-propylamino-, Benzyloxy-, 1-Phenylethoxy-, 1-Phenylpropoxy-, 2-Phenylethoxy- oder 3-Phenylpropoxy-
- 40 gruppe, für R<sub>2</sub> die des Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, Benzyloxy-, 1-Phenylethoxy-, 2-Phenylethoxy-, 2-Phenylpropoxy- oder 3-Phenylpropoxygruppe oder zusammen mit R<sub>1</sub> die der Methylendioxy- oder Ethylen-dioxygruppe,
- 45 für E die der Methylen-, Äthylen-, n-Propylen-, Ethylen-, n-Propylen-, n-Butylen-, 2-Methyl-n-propylen-, 1-Methyl-äthylen-, 1-Ethyl-äthylen-, 2-Methyl-äthylen-, 2-Ethyl-äthylen-, 1-n-Propyl-äthylen-, 1-Methyl-n-propylen-, 2-Methyl-n-propylen-, 3-Methyl-n-propylen-, 1-Ethyl-n-propylen-, 2-n-Propyl-n-propylen- oder 3-Ethyl-n-propylen-gruppe,
- 50 für G die der Methylen-, Ethylen-, n-Propylen-, n-Butylen-, 2-Methyl-propylen-, Äthylen-, 1-Methyl-äthylen-, 1-Ethyl-äthylen-, 1-Propyl-äthylen-, 2-Methyl-äthylen-, 2-Ethyl-äthylen-, n-Propylen-, n-Butylen-, n-Pentylen-, n-Hexylen-, 1-Methyl-n-propylen-, 1-Methyl-n-butylen-, 1-Methyl-n-pentylen-, 1-Ethyl-n-propylen-, 2-Ethyl-n-propylen-, 1-Ethyl-n-butylen-, Äthylenoxy-, n-Propylenoxy-, n-Butylenoxy-, Äthylenthio-, n-Propylenthio-, n-Butylenthio-, Äthylensulfinyl-, Äthylensulfonyl-, n-Propylensulfinyl-, n-Pro-pylensulfonyl-, n-
- 55 Butylensulfinyl-, Äthylenamino-, n-Propylenamino-, n-Butylenamino-, N-Methyl-äthylenamino-, N-Methyl-n-propylenamino-, N-Ethyl-n-propylenamino-, N-Isopropyl-n-propylenamino- oder N-Methyl-n-butylenamino-gruppe und für R die der Pyrrolyl-2-, Pyrrolyl-3-, N-Methyl-pyrrolyl-2-, N-Methyl-pyrrolyl-3-, 1,2-Dimethyl-pyrrolyl-3-,

2,5-Dimethyl-pyrrolyl-3-, Furyl-2-, Furyl-3-, 5-Methyl-furyl-2-, 2-Methyl-furyl-3-, 5-Nitro-furyl-2-, 5-Methoxymethyl-furyl-2-, Benzo[b]furyl-2-, Benzo[b]furyl-3-, 7-Methyl-benzo[b]furyl-3-, 2-Methoxy-benzo[b]furyl-3-, 3-Methoxy-benzo[b]furyl-2-, 4-Methoxy-benzo[b]furyl-3-, 5-Methoxy-benzo[b]furyl-3-, 6-Methoxy-benzo[b]furyl-3-, 7-Methoxy-benzo[b]furyl-3-, 5-Methoxy-3-phenyl-benzo[b]furyl-2-, 3-Methyl-5-methoxy-benzo[b]furyl-2-, Thienyl-2-, Thienyl-3-, 5-Methyl-thienyl-2-, 2-Methyl-thienyl-3-, 3-Methyl-thienyl-2-, 2,5-Dimethyl-thienyl-3-, 4,5,6,7-Tetrahydro-benzo[b]thienyl-3-, 4,5,6,7-Tetrahydro-benzo[b]thienyl-2-, 5-Chlor-thienyl-2-, 5-Brom-thienyl-2-, 5-Phenyl-thienyl-2-, 2-Phenyl-thienyl-3-, Benzo[b]thienyl-2-, Benzo[b]thienyl-3-, 2,5-Dimethyl-benzo[b]thienyl-3-, 5-Methyl-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methyl-benzo[b]thienyl-3-, 5-Chlor-benzo[b]thienyl-2-, 5-Brom-benzo[b]thienyl-3-, 6-Hydroxy-benzo[b]thienyl-3-, 7-Hydroxy-benzo[b]thienyl-3-, 5-Hydroxy-benzo[b]thienyl-2-, 6-Hydroxy-benzo[b]thienyl-2-, 7-Hydroxy-benzo[b]thienyl-2-, 6-Methansulfonyloxy-benzo[b]thienyl-3-, 3-Methoxy-benzo[b]thienyl-2-, 4-Methoxy-benzo[b]thienyl-2-, 5-Methoxy-benzo[b]thienyl-2-, 6-Methoxy-benzo[b]thienyl-2-, 7-Methoxy-benzo[b]thienyl-2-, 2-Methoxy-benzo[b]thienyl-3-, Benzo[b]thienyl-4-, Benzo[b]thienyl-5-, Benzo[b]thienyl-6-, Benzo[b]thienyl-7-, 4-Methoxy-benzo[b]thienyl-3-, 5-Methoxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methoxy-benzo[b]thienyl-3-, 7-Methoxy-benzo[b]thienyl-3-, 5,6-Dimethoxy-benzo[b]thienyl-3-, 5,6-Methylendioxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Ethoxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Propoxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Isopropoxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Mercapto-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methylmercapto-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methylsulfinyl-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methylsulfonyl-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methylsulfonyloxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methoxycarbonylmethoxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Ethoxycarbonylmethoxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Carboxymethoxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Amino-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methylamino-benzo[b]thienyl-3-, 6-Dimethylamino-benzo[b]thienyl-3-, 6-Diethylamino-benzo[b]thienyl-3-, 6-Acetamino-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methylsulfonylamino-benzo[b]thienyl-3-, Pyrazolyl-1-, Pyrazolyl-3-, 3,5-Dimethyl-pyrazolyl-1-, 1,5-Dimethyl-pyrazolyl-3-, Imidazolyl-1-, Imidazolyl-2-, Imidazolyl-4(5)-, 1-Methylimidazolyl-4-, 1-Benzylimidazolyl-4-, 5-Nitro-2-methylimidazolyl-1-, 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)imidazolyl-4(5)-, Benzo[d]imidazolyl-1-, 2-Benzyl-benzo[d]imidazolyl-1-, Benzo[d]imidazolyl-2-, Imidazo[1,2-a]pyridyl-3-, Oxazolyl-4-, Oxazolyl-5-, Isoxazolyl-3-, 3-Methyl-isoxazolyl-5-, 5-Methyl-isoxazolyl-3-, 3,5-Dimethyl-isoxazolyl-4-, 4-Methyl-thiazolyl-5-, Benzo[d]isoxazolyl-2-, Benzo[d]isoxazolyl-3-, Benzo[d]thiazolyl-2-, 5-Ethoxy-benzo[d]thiazolyl-2-, Benzo[d]isothiazolyl-3-, Benzo[d]pyrazolyl-1-, Benzo[d]pyrazolyl-3-, Pyridyl-2-, Pyridyl-3-, Pyridyl-4-, Pyridyl-3-N-oxid-, 6-Methyl-pyridyl-2-, 4-Nitro-pyridyl-2-, 4-Amino-pyridyl-2-, 4-Acetyl-amino-pyridyl-2-, 4-Carbamoylamino-pyridyl-2-, 4-N-Methyl-carbamoylamino-pyridyl-2-, 2-Chlor-pyridyl-3-, 2-Chlor-pyridyl-4-, 6-Chlor-pyridyl-2-, 6-Hydroxymethyl-pyridyl-2-, Chinolyl-2-, Isochinolyl-1-, 2-Methyl-chinolyl-4-, 7-Methyl-chinolyl-2-, 4-Chlor-chinolyl-2-, 6,7-Dimethoxy-chinolyl-4-, 6,7-Dimethoxy-isochinolyl-4-, 6,7-Dimethoxy-isochinolyl-4-N-oxid-, Indolyl-2-, Indolyl-3-, 5,7-Dibrom-6-cyano-indolyl-3-, 5,7-Dichlor-6-aminocarbonyl-indolyl-3-, 4,6-Dibrom-5-aminocarbonyl-indolyl-3-, 5,7-Dibrom-6-methoxy-indolyl-3-, 5,6-Dihydroxy-indolyl-3-, 4-Dimethylamino-indolyl-3-, 4-Methoxy-6-dimethylamino-indolyl-3-, 4-Methyl-6-dimethylamino-indolyl-3-, 5-Acetoxy-6-dimethylamino-indolyl-3-, 5-Acetamido-7-dimethylamino-indolyl-3-, 5-Dimethylaminocarbonyl-indolyl-3-, 5-Carboxy-indolyl-3-, 5-Acetamido-indolyl-3-, 4-Nitro-5-acetamido-indolyl-3-, 5-Acetamido-6-nitro-indolyl-3-, 5-Nitro-6-acetamido-indolyl-3-, 6-Acetamido-7-nitro-indolyl-3-, 4-Chlor-5-acetamido-indolyl-3-, 5-Acetamido-6-chlor-indolyl-3-, 5-Chlor-6-acetamido-indolyl-3-, 6-Acetamido-7-chlor-indolyl-3-, 5-Dimethylamino-indolyl-3-, 6-Dimethylamino-indolyl-3-, 7-Dimethylamino-indolyl-3-, 5-Dimethylamino-6-chlor-indolyl-3-, 5-Chlor-6-dimethylamino-indolyl-3-, 7-Benzyl-indolyl-3-, 4-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-indolyl-3-, 5-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-indolyl-3-, 6-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-indolyl-3-, 7-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-indolyl-3-, 4-Trifluormethyl-indolyl-3-, 4-Trichlormethyl-indolyl-3-, 4,5-Methylendioxy-indolyl-3-, 4,5-Dimethoxy-indolyl-3-, 4,5-Dimethyl-indolyl-3-, 5-Methyl-6-methoxy-indolyl-3-, 4-Methyl-5-methoxy-indolyl-3-, 5-Trifluormethyl-indolyl-3-, 5-Methoxy-7-brom-indolyl-3-, 5-Brom-7-methoxy-indolyl-3-, 5-Brom-indolyl-3-, 5-Chlor-indolyl-3-, 5-(3,4,5-Trimethoxy-benzoyloxy)-indolyl-3-, 6-(3,4,5-Trimethoxy-benzoyloxy)-indolyl-3-, 5-(3,4,5-Trimethoxy-benzylamino)-indolyl-3-, 6-(3,4,5-Trimethoxy-benzylamino)-indolyl-3-, 5-(3,5-Dichlor-4-amino-benzoyloxy)-indolyl-3-, 6-(3,5-Dibrom-4-aminobenzoyloxy)-indolyl-3-, 5-(3,5-Dichlor-4-amino-benzylamino)-indolyl-3-, 6-(3,5-Dibrom-4-amino-benzylamino)-indolyl-3-, 5-Benzyl-indolyl-3-, 4-Benzyl-indolyl-3-, 6-Benzyl-indolyl-3-, 5,6,7-Trimethoxy-indolyl-3-, 5,6,7-Trimethyl-indolyl-3-, 5-Nitro-indolyl-3-, 4,6-Dichlor-5-amino-indolyl-3-, 4,6-Dichlor-5-nitro-indolyl-3-, 5,7-Dibrom-6-amino-indolyl-3-, 5,7-Dibrom-6-nitro-indolyl-3-, 4,6-Dichlor-5-methoxy-indolyl-3-, 5,6-Dimethoxy-indolyl-3-, 5,7-Dimethoxy-indolyl-3-, 6,7-Dimethoxy-indolyl-3-, 4,7-Dimethoxy-indolyl-3-, 5,6-Methylendioxy-indolyl-3-, 6,7-Methylendioxy-indolyl-3-, 5,6-Dimethyl-indolyl-3-, 5,7-Dimethyl-indolyl-3-, 6,7-Dimethyl-indolyl-3-, 4,7-Dimethyl-indolyl-3-, 6-Methoxy-7-methyl-indolyl-3-, 4,6-Dibrom-5-carboxy-indolyl-3-, 5,7-Dichlor-6-carboxy-indolyl-3-, 5-Ethoxycarbonyl-indolyl-3-, 6-Ethoxycarbonyl-indolyl-3-, 4,6-Dibrom-5-ethoxycarbonyl-indolyl-3-, 5,7-Dichlor-6-ethoxycarbonyl-indolyl-3-, 5-Cyano-indolyl-3-, 6-Cyano-indolyl-3-, 4-Cyano-indolyl-3-, 4-Hydroxy-indolyl-3-, 7-Hydroxy-indolyl-3-, 5-Phenyl-indolyl-3-, 6-Phenyl-indolyl-3-, 5-(3,4,5-Tribrom-phenyl)-indolyl-3-, 6-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-indolyl-3-, 5-(4-Trifluormethyl-phenyl)-indolyl-3-, 6-(3,5-Difluor-4-

amino-phenyl)-indolyl-3-, 4-Phenyl-indolyl-3-, 5-Cyclohexyl-indolyl-3-, 5-(2-Methoxy-benzyl)-indolyl-3-, 6-(2-Methoxy-phenyl)-indolyl-3-, 6-(2,4-Dimethyl-benzyl)-indolyl-3-, 5-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-indolyl-3-, 7-(2-Methoxy-benzyloxy)-indolyl-3-, 4-(2,4-Dimethyl-benzyloxy)-indolyl-3-, 5-(2,4-Dimethoxy-benzyloxy-indolyl-3-, 6-(2-Methoxy-benzylamino)-indolyl-3-, 5-(2-Methoxy-4-methyl-benzylamino)-indolyl-3-, 4-(2,4-Dimethoxy-benzylamino)-indolyl-3-, 5,7-Dibrom-6-cyano-indolyl-2-, 5,7-Dichlor-6-aminocarbonyl-indolyl-2-, 4,6-Dibrom-5-aminocarbonyl-indolyl-2-, 5,7-Dibrom-6-methoxy-indolyl-2-, 5,6-Dihydroxy-indolyl-2-, 4-Dimethylamino-indolyl-2-, 4-Methoxy-6-dimethylamino-indolyl-2-, 4-Methyl-6-dimethylamino-indolyl-2-, 5-Acetoxy-6-dimethylamino-indolyl-2-, 5-Acetamido-7-dimethylamino-indolyl-2-, 5-Dimethylaminocarbonyl-indolyl-2-, 5-Carboxy-indolyl-2-, 5-Acetamido-indolyl-2-, 4-Nitro-5-acetamido-indolyl-2-, 5-Acetamido-6-nitro-indolyl-2-, 5-Nitro-6-acetamido-indolyl-2-, 6-Acetamido-7-nitro-indolyl-2-, 4-Chlor-5-acetamido-indolyl-2-, 5-Acetamido-6-chlor-indolyl-2-, 5-Chlor-6-acetamido-indolyl-2-, 6-Acetamido-7-chlor-indolyl-2-, 5-Dimethylamino-indolyl-2-, 6-Dimethylamino-indolyl-2-, 7-Dimethylamino-indolyl-2-, 5-Dimethylamino-6-chlor-indolyl-2-, 5-Chlor-6-dimethylamino-indolyl-2-, 7-Benzyl-indolyl-2-, 4-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-indolyl-2-, 5-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-indolyl-2-, 6-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-indolyl-2-, 7-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-indolyl-2-, 4-Trifluormethyl-indolyl-2-, 4-Trichlormethyl-indolyl-2-, 4,5-Methylendioxy-indolyl-2-, 4,5-Dimethoxy-indolyl-2-, 4,5-Dimethyl-indolyl-2-, 5-Methyl-6-methoxy-indolyl-2-, 4-Methyl-5-methoxy-indolyl-2-, 5-Trifluormethyl-indolyl-2-, 5-Methoxy-7-brom-indolyl-2-, 5-Brom-7-methoxy-indolyl-2-, 5-Bromindolyl-2-, 5-Chlor-indolyl-2-, 5-(3,4,5-Trimethoxy-benzyloxy)-indolyl-2-, 6-(3,4,5-Trimethoxy-benzyloxy)-indolyl-2-, 5-(3,4,5-Trimethoxy-benzylamino)-indolyl-2-, 6-(3,4,5-Trimethoxy-benzylamino)-indolyl-2-, 5-(3,5-Dichlor-4-aminobenzyloxy)-indolyl-2-, 6-(3,5-Dibrom-4-amino-benzyloxy)-indolyl-2-, 5-(3,5-Dichlor-4-amino-benzylamino)-indolyl-2-, 6-(3,5-Dibrom-4-amino-benzylamino)-indolyl-2-, 5-Benzyl-indolyl-2-, 4-Benzyl-indolyl-2-, 6-Benzyl-indolyl-2-, 5,6,7-Trimethoxy-indolyl-2-, 5,6,7-Trimethyl-indolyl-2-, 5-Nitro-indolyl-2-, 4,6-Dichlor-5-amino-indolyl-2-, 4,6-Dichlor-5-nitro-indolyl-2-, 5,7-Dibrom-6-amino-indolyl-2-, 5,7-Dibrom-6-nitro-indolyl-2-, 4,6-Dichlor-5-methoxy-indolyl-2-, 5,6-Dimethoxy-indolyl-2-, 5,7-Dimethoxy-indolyl-2-, 6,7-Dimethoxy-indolyl-2-, 4,7-Dimethoxy-indolyl-2-, 5,6-Methylendioxy-indolyl-2-, 6,7-Methylendioxy-indolyl-2-, 5,6-Dimethyl-indolyl-2-, 5,7-Dimethyl-indolyl-2-, 6,7-Dimethyl-indolyl-2-, 4,7-Dimethyl-indolyl-2-, 6-Methoxy-7-methyl-indolyl-2-, 4,6-Dibrom-5-carboxy-indolyl-2-, 5,7-Dichlor-6-carboxy-indolyl-2-, 5-Ethoxycarbonyl-indolyl-2-, 6-Ethoxycarbonyl-indolyl-2-, 4,6-Dibrom-5-ethoxycarbonyl-indolyl-2-, 5,7-Dichlor-6-ethoxycarbonyl-indolyl-2-, 5-Cyano-indolyl-2-, 6-Cyano-indolyl-2-, 4-Cyano-indolyl-2-, 4-Hydroxy-indolyl-2-, 7-Hydroxy-indolyl-2-, 5-Phenyl-indolyl-2-, 6-Phenyl-indolyl-2-, 5-(3,4,5-Tribrom-phenyl)-indolyl-2-, 6-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-indolyl-2-, 5-(4-Trifluormethyl-phenyl)-indolyl-2-, 6-(3,5-Difluor-4-amino-phenyl)-indolyl-2-, 4-Phenyl-indolyl-2-, 5-Cyclohexyl-indolyl-2-, 5-(2-Methoxy-benzyl)-indolyl-2-, 6-(2-Methoxy-phenyl)-indolyl-2-, 6-(2,4-Dimethyl-benzyl)-indolyl-2-, 5-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-indolyl-2-, 7-(2-Methoxy-benzyloxy)-indolyl-2-, 4-(2,4-Dimethyl-benzyloxy)-indolyl-2-, 5-(2,4-Dimethoxybenzyloxy-indolyl-2-, 6-(2-Methoxy-benzylamino)-indolyl-2-, 5-(2-Methoxy-4-methyl-benzylamino)-indolyl-2-, 4-(2,4-Dimethoxy-benzylamino)-indolyl-2-, Phenyl-, 4-Methyl-phenyl-, 3-Methyl-phenyl-, 2-Methyl-phenyl-, 4-Ethyl-phenyl-, 4-Isopropyl-phenyl-, 4-Cyano-phenyl-, 4-Trifluormethyl-phenyl-, 2-Methoxy-phenyl-, 3-Methoxy-phenyl-, 4-Methoxy-phenyl-, 2-Ethoxy-phenyl-, 4-Nitro-phenyl-, 2-Nitro-phenyl-, 4-Methylamino-phenyl-, 4-Ethylamino-phenyl-, 4-n-Propylamino-phenyl-, 4-Dimethylamino-phenyl-, 4-Diethylamino-phenyl-, 4-Di-n-propylamino-phenyl-, 4-N-Ethyl-methylamino-phenyl-, 4-Formylamino-phenyl-, 4-Acetamido-phenyl-, 4-Propionylamino-phenyl-, 3,4-Methylendioxy-phenyl-, 3,4-Ethylendioxy-phenyl-, 3,4-Dimethoxy-phenyl-, 3,5-Dimethoxy-phenyl-, 2,6-Dimethoxy-phenyl-, 2,4-Dimethoxy-phenyl-, 3,4-Diethoxy-phenyl-, 3,4-Dimethyl-phenyl-, 3,5-Dimethyl-phenyl-, 2,6-Dimethyl-phenyl-, 2,4-Dimethyl-phenyl-, 3,4-Diethyl-phenyl-, 2,4-Dichlor-phenyl-, 2,4-Dibrom-phenyl-, 3-Methyl-4-methoxy-phenyl-, 3-Methoxy-4-methyl-phenyl-, 3-Chlor-4-methyl-phenyl-, 3-Brom-4-methyl-phenyl-, 3-Chlor-4-methoxy-phenyl-, 3-Brom-4-methoxy-phenyl-, 3-Methyl-4-chlor-phenyl-, 3-Methyl-4-brom-phenyl-, 3-Methoxy-4-chlor-phenyl-, 3-Methoxy-4-brom-phenyl-, Benzyloxy-, Naphthyl-1-, Naphthyl-2-, 2-Methyl-naphthyl-1-, 6-Methoxy-naphthyl-2-, 7-Methoxy-naphthyl-2-, 5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2-, 5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-, 5,6-Dichlor-naphthyl-2-, 5,6-Dimethoxy-naphthyl-1-, 5,6-Dichlor-naphthyl-1-, 6-Methoxy-naphthyl-1-, 5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-1-, 6-Nitro-naphthyl-1-, 6-Nitro-naphthyl-2-, 6-Methoxy-5-nitro-naphthyl-1-, 6-Methoxy-5-nitronaphthyl-2-, 6-Amino-naphthyl-2-, 4-Methoxy-naphthyl-1-, 5,6-Diethoxy-naphthyl-2-, 5,6-Di-n-propoxy-naphthyl-2-, 6-Chlor-naphthyl-1-, 6-Chlor-naphthyl-2-, 6-Chlor-7-nitronaphthyl-2-, 6-Chlor-7-amino-naphthyl-2-, 6-Chlor-7-acetamido-naphthyl-2-, 5,6-Methylendioxy-naphthyl-2-, 5-Chlor-6-methoxy-naphthyl-2-, 6-Ethyl-naphthyl-2-, 6-Methylmercapto-naphthyl-2- und 6-Isopropyl-naphthyl-2-gruppe in Betracht.

Beispielsweise seien folgende Verbindungen genannt, die unter den Schutzzumfang der vorliegenden Erfindung fallen, aber in den Beispielen nicht explicite beschrieben werden:

2-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
2-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,

- 2-[(N-(2-(Naphthyl-1)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-(Naphthyl-1)-ethyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-Methyl-naphthyl-1)-methyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 5 2-[3-(N-(2-Methyl-naphthyl-1)-methyl)-piperidyl-3)-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 10 2-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[3-(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-pyridyl-3)-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 15 2-[(N-(4-(Naphthyl-2-oxy)-butyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[2-(N-(4-(Naphthyl-2-oxy)-butyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(3-(Naphthyl-2-oxy)-propyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 20 2-[(N-(3-(Naphthyl-2)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(3-(Naphthyl-2)-propyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-Methyl-naphthyl-1)-methyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 25 2-[(N-(2-Methyl-naphthyl-1)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-Methyl-naphthyl-1)-methyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 30 2-[2-(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(4-(Naphthyl-2-oxy)-butyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 35 2-[(N-(4-(Naphthyl-2-oxy)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(4-(Naphthyl-2-oxy)-butyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 40 2-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-(Naphthyl-1)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-(Naphthyl-1)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 45 2-[3-(N-(2-(Naphthyl-1)-ethyl)-piperidyl-3)-propyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-Methyl-naphthyl-1)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-Methyl-naphthyl-1)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-Methyl-naphthyl-1)-methyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 50 2-[2-(N-(2-Methyl-naphthyl-1)-methyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 55 2-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,

- 2-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[2-(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 5 2-[(N-(4-(Naphthyl-2-oxy)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(4-(Naphthyl-2-oxy)-butyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-  
 isochinolin,  
 2-[(N-(4-(Naphthyl-2-oxy)-butyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-  
 10 tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-  
 isochinolin,  
 2-[(N-(3-(5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-  
 tetrahydro-isochinolin,  
 15 2-[(N-(3-(Naphth-2-yl)-propyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-  
 benzazepin,  
 3-[(N-(1-(Pyridyl-3)-methyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 20 2-[(N-(1-(Pyridyl-3)-methyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-methylenedioxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,  
 2-[(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-methylenedioxy-1,3-dihydro-isoindol,  
 2-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-methylenedioxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,  
 2-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-methylenedioxy-1,3-dihydro-isoindol,  
 25 2-[(N-(1-(Pyridyl-3)-methyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-isoindol,  
 3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 2-[(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-isoindol,  
 2-[(N-(1-(Pyridyl-3)-methyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-isoindol,  
 2-[(N-(1-(Pyridyl-3)-methyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,  
 30 2-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-isoindol,  
 2-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,  
 2-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 35 2-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 3-[(N-(2-(6,7-Dimethoxy-isochinolyl-4)-ethyl)-piperidyl-2)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-  
 benzazepin,  
 2-[(N-(1-(Pyridyl-4)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-(6,7-Dimethoxy-isochinolyl-4)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-methylenedioxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,  
 40 2-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-5,6-methylenedioxy-1,3-dihydro-isoindol,  
 2-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-isoindol,  
 45 2-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,  
 3-[(N-(3-(5-Hydroxy-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-  
 benzazepin,  
 2-[(N-(3-(5-Hydroxy-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 3-[(N-(3-(5-Methoxy-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 50 2-[(N-(3-(5-Methoxy-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-methylenedioxy-1,3-dihydro-isoindol,  
 2-[(N-(3-(5-Benzoyloxy-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-  
 isochinolin,  
 2-[(N-(3-(5-Benzoyloxy-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-methylenedioxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,  
 3-[(N-(3-(N-Methyl-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-  
 55 benzazepin,  
 2-[(N-(3-(N-Methyl-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-isoindol,  
 3-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,

- 2-[(N-(3-(5-Hydroxy-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,  
 2-[(N-(3-(5-Hydroxy-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-  
 isochinolin,  
 3-[(N-(3-(5-Methoxy-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-  
 5 benzazepin,  
 2-[(N-(3-(5-Methoxy-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,  
 2-[(N-(3-(5-Benzoyloxy-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(3-(5-Benzoyloxy-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-  
 isochinolin,  
 10 2-[(N-(3-(N-Methyl-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,  
 2-[(N-(3-(N-Methyl-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-isoindol,  
 2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-  
 tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(3-(3,4-Methylenedioxy-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-  
 15 1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,  
 2-[(N-(2-(4-Trifluormethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,  
 2-[(N-(2-(4-Trifluormethyl-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,  
 2-[(N-(2-(3,4-Dichlor-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,  
 2-[(N-(2-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,  
 20 2-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,  
 2-[(N-(2-(3-Methyl-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,  
 2-[(N-(2-(3,4-Dimethyl-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,  
 2-[(N-(2-(2,3,4,5-Tetramethyl-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,  
 2-[(N-(2-(4-Benzoyloxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,  
 25 2-[(N-(2-(4-Hydroxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,  
 2-[(N-(2-(4-Methansulfonyloxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,  
 2-[(N-(2-(4-Trifluormethansulfonyloxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-  
 isoindol,  
 2-[(N-(2-(4-Methansulfonylamino-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-  
 30 isoindol,  
 2-[(N-(2-(4-Dimethansulfonylamino-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-  
 isoindol,  
 2-[(N-(3-(4-Brom-phenyl)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,  
 2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenyl)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,  
 35 2-[(N-(3-(3-Methoxy-phenyl)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,  
 2-[(N-(3-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,  
 2-[(N-(4-(4-Methoxy-phenyl)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,  
 2-[(N-(3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-  
 isoindol,  
 40 3-[(N-(2-(2,5-Dimethyl-thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-  
 benzazepin,  
 3-[(N-(2-(5-Methoxy-benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-  
 2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(2-(6-Methoxy-benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-  
 45 2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(2-(6-Brom-benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-  
 benzazepin,  
 3-[(N-(2-(Benzo[b]thienyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-  
 benzazepin,  
 50 3-[(N-(2-(Benzo[b]furyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-  
 benzazepin,  
 3-[(N-(2-(2,5-Dimethyl-thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-  
 benzazepin,  
 3-[(N-(2-(5-Methoxy-benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-  
 55 3-benzazepin,  
 3-[(N-(2-(6-Methoxy-benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-  
 3-benzazepin,  
 3-[(N-(2-(6-Brom-benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-

- benzazepin,  
 3-[(N-(2-(Benzo[b]thienyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(2-(Benzo[b]furyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 5 3-[(N-(2-(2,5-Dimethyl-thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(2-(5-Methoxy-benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(2-(6-Methoxy-benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 10 3-[(N-(2-(6-Brom-benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(2-(Benzo[b]thienyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 15 3-[(N-(2-(Benzo[b]furyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(3-(2,5-Dimethyl-thienyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(3-(5-Methoxy-benzo[b]thienyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 20 3-[(N-(3-(6-Methoxy-benzo[b]thienyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(3-(6-Brom-benzo[b]thienyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 25 3-[(N-(3-(Benzo[b]thienyl-2)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(3-(Benzo[b]furyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(3-(2,5-Dimethyl-thienyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 30 3-[(N-(3-(6-Methoxy-benzo[b]thienyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(3-(Benzo[b]thienyl-2)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 35 3-[(N-(3-(Benzo[b]furyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(3-(2,5-Dimethyl-thienyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(3-(6-Methoxy-benzo[b]thienyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 40 3-[(N-(3-(Benzo[b]thienyl-2)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(3-(Benzo[b]furyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 45 3-[(N-(2-(Thienyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(2-(Benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(2-(Benzo[b]furyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(2-(Thienyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 50 3-[(N-(2-(Benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(2-(Benzo[b]furyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(2-(Thienyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 55 3-[(N-(2-(Benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(2-(Benzo[b]furyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,



- benzazepin,  
 3-[(N-(2-(Thienyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(2-(Benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(2-(Benzo[b]furyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(2-(Thienyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(2-(Benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(2-(Benzo[b]furyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(2-(Thienyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(2-(Benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(2-(Benzo[b]furyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(2-(Thienyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(2-(Benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(4-(Thienyl-2)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(4-(Benzo[b]thienyl-3)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(4-(Benzo[b]furyl-2)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(5-(Thienyl-2)-pentyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(5-(Benzo[b]thienyl-3)-pentyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(5-(Benzo[b]furyl-2)-pentyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(4-(Thienyl-2)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(4-(Benzo[b]thienyl-3)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(4-(Benzo[b]furyl-2)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(5-(Thienyl-2)-pentyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(5-(Benzo[b]thienyl-3)-pentyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(5-(Benzo[b]furyl-2)-pentyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(4-(Benzo[b]thienyl-3)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(4-(Benzo[b]furyl-2)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,  
 3-[(N-(5-(Benzo[b]thienyl-3)-pentyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und  
 3-[(N-(5-(Benzo[b]furyl-2)-pentyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin sowie

deren Enantiomeren, deren Diastereomeren, deren N-Oxide und deren Säureadditionssalzen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen



A, B, m und n wie eingangs definiert sind,

E eine geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

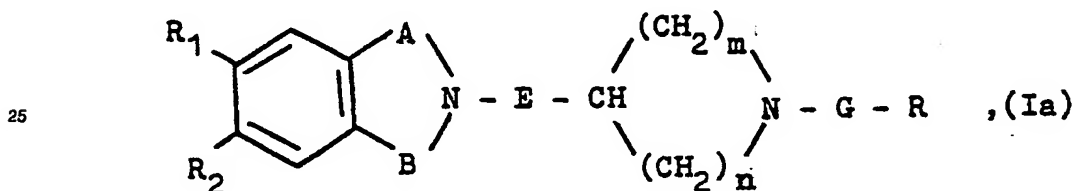
G eine geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei eine mit einem aromatischen oder heteroaromatischen Rest R verbundene Methylengruppe einer geradkettigen Alkylengruppe mit 3 bis 6

5 Kohlenstoffatomen durch ein Sauerstoffatom, eine Methylimino- oder Ethyliminogruppe ersetzt sein kann,

R<sub>1</sub> eine Methyl- oder Methoxygruppe,

R<sub>2</sub> eine Methyl- oder Methoxygruppe oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen eine Methylendioxygruppe und

R eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Furyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Benzo[b]furyl- oder Benzo[b]thienylgruppe, eine durch ein Halogenatom, eine Methoxy- oder Methansulfonyloxygruppe substituierte Benzo[b]thienylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Methoxy- oder Benzyloxygruppe substituierte Indolyl- oder N-Methylindolylgruppe, eine Dimethyl-thienyl- oder Dimethoxy-isochinolylgruppe, eine gegebenenfalls durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituierte Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder auch, wenn B eine -CH<sub>2</sub> oder CO-Gruppe darstellt, eine gegebenenfalls durch eine Methylendioxygruppe substituierte Phenylgruppe, eine durch 15 Chlor- oder Bromatom, Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine durch eine Hydroxy-, Benzyloxy-, Methansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Nitro-, Amino-, Acetamido-, Methansulfonylamino- oder Bis(methansulfonyl)aminogruppe substituierte Phenylgruppe, eine Trimethoxyphenyl-, Tetramethylphenyl- oder Dihalogenaminophenylgruppe bedeuten, insbesondere jedoch 20 die Verbindungen der allgemeinen Formel



30 in der

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R, A, B, E, G, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind, sowie deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren N-Oxide und deren Säureadditionssalze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der vorstehenden allgemeinen Formel Ia sind diejenigen, in 35 denen

A eine -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Gruppe,

B eine -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CO- oder -C(H)<sub>x</sub>CO-Gruppe,

wobei das mit x gekennzeichnete Kohlenstoffatom mit dem Phenylkern verknüpft ist,

40 E eine Methylene- oder Ethylengruppe,

G eine geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die mit einem aromatischen oder heteroaromatischen Rest R verbundene Methylengruppe einer geradkettigen Alkylengruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen durch ein Sauerstoff ersetzt sein kann,

R<sub>1</sub> eine Methoxygruppe,

45 R<sub>2</sub> eine Methoxygruppe oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen eine Methylendioxygruppe,

m die Zahl 2, 3 oder 4,

n die Zahl 1 und

R eine Naphthyl-2-, 6-Methoxy-naphthyl-2-, 5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2-, Thienyl-2-, Benzo[b]furyl-2- oder Benzo[b]thienyl-3-gruppe oder auch, wenn B die -CH<sub>2</sub>- oder -CO- Gruppe darstellt, eine 4- 50 Methoxyphenyl- oder 3,4-Dimethoxyphenylgruppe bedeuten, deren Enantiomeren, deren Diastereomeren und deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

Als besonders bevorzugte Verbindungen seien folgende erwähnt:

3-[(N-(2-(Naphthyl-2-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,

3-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-

55 2H-3-benzazepin,

3-[2-(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2-ethyl)-piperidyl-2-ethyl)-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,

2-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-

tetrahydro-isochinolin,

2-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,

2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,

5 2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,

2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,

3-[(N-(4-(Thienyl-2)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,

3-[(N-(2-(Benzo[b]furyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,

10 3-[(N-(2-(Benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,

2-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,

2-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-

15 tetrahydro-isochinolin,

3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,

20 insbesondere jedoch folgende Verbindungen:

3-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,

2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,

3-[(N-(4-(Thienyl-2)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,

25 2-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,

2-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,

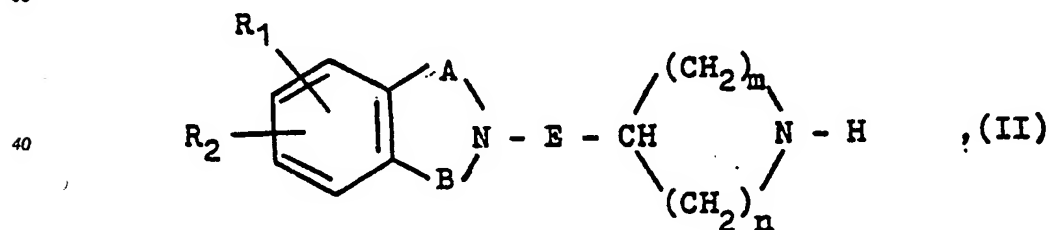
3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und

30 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,

deren Enantiomeren, deren Diastereomeren und deren Säureadditionssalze.

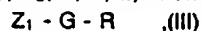
Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I nach folgenden Verfahren: a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

35



45 in der

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A, B, E, m und n wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R und G wie eingangs definiert sind und

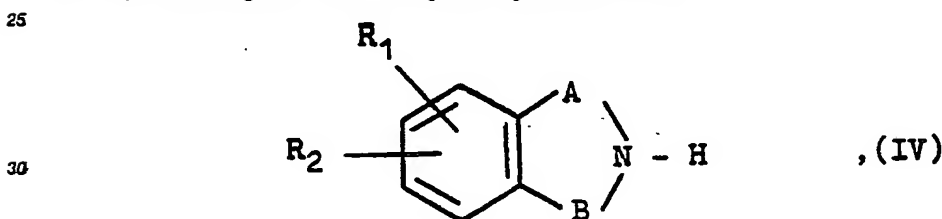
50 Z<sub>1</sub> eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, die Methansulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy- oder Ethoxysulfonyloxygruppe, oder eine Hydroxygruppe oder Z<sub>1</sub> zusammen mit einem Wasserstoffatom der benachbarten Methylengruppe ein Sauerstoffatom darstellt.

55 Bedeutet Z<sub>1</sub> eine nukleophile Austrittsgruppe, so wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Aceton, Diethylether, Methylformamid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Benzol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran, Dioxan oder in einem Überschuß der eingesetzten Verbindungen der allgemeinen Formeln II und/oder III und gegebenenfalls in

Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z.B. eines Alkoholats wie Kalium-tert.butylat, eines Alkalihydroxids wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eines Alkalicarbonats wie Kaliumcarbonat, eines Alkaliamids wie Natriumamid, eines Alkalihydrids wie Natriumhydrid, einer tertiären organischen Base wie Triethylamin oder Pyridin, wobei die letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder eines Reaktionsbeschleunigers wie Kaliumjodid je nach der Reaktionsfähigkeit des nukleophil austauschbaren Restes zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 120 °C, z.B. bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Besonders vorteilhaft wird die Umsetzung jedoch in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder eines Überschusses des eingesetzten Amins der allgemeinen Formel II durchgeführt.

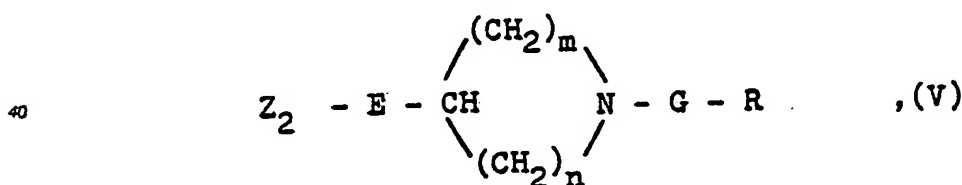
Bedeutet Z<sub>1</sub> eine Hydroxygruppe, so wird die Umsetzung vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Essigsäureethylester oder Eisessig mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Platin, Palladium/Kohle oder Raney-Nickel bei einem Wasserstoffdruck von 2 bis 10 bar, vorzugsweise bei 5 bar, und bei Temperaturen zwischen 20 und 120 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100 °C, durchgeführt.

Bedeutet Z<sub>1</sub> zusammen mit einem Wasserstoffatom der benachbarten Methylengruppe ein Sauerstoffatom, so wird die Umsetzung vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Essigsäureethylester oder Eisessig mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Platin, Palladium/Kohle oder Raney-Nickel bei einem Wasserstoffdruck von 2 bis 10 bar, vorzugsweise bei 5 bar, und bei Temperaturen zwischen 20 und 120 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100 °C, oder in Gegenwart eines geeigneten komplexen Metallhydrids wie Natriumcyanborhydrid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Acetonitril bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt. b) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

35 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A und B wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



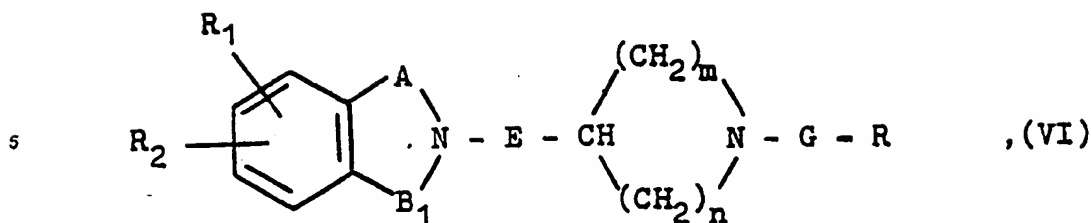
45 in der

R, E, G, m und n wie eingangs definiert sind und

Z<sub>2</sub> eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, die Methansulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy- oder Ethoxysulfonyloxygruppe, darstellt.

50 Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylformamid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Benzol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z.B. eines Alkoholats wie Kaliumtert.butylat, eines Alkalihydroxids wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eines Alkalicarbonats wie Kaliumcarbonat, eines Alkaliamids wie Natriumamid oder eines Alkalihydrids wie Natriumhydrid zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, durchgeführt. c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der B eine -CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Gruppe darstellt:

Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel

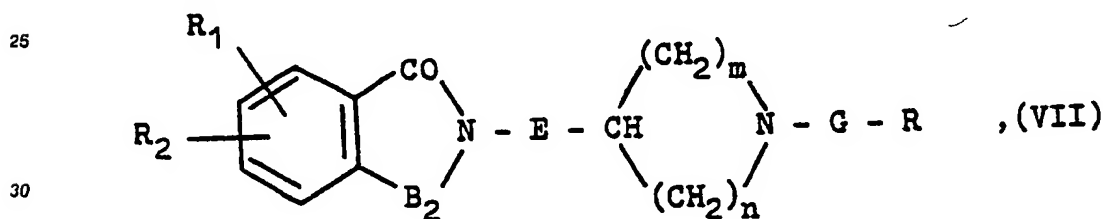


10 in der  
 R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A, E, G, m und n wie eingangs definiert sind und  
 B<sub>1</sub> eine -CO- oder -C H<sub>2</sub>CO-Gruppe darstellt,

15 wobei das mit x gekennzeichnete Kohlenstoffatom mit dem Phenylkern verknüpft ist.

Die Reduktion wird vorzugsweise mit einem Metallhydrid wie Lithiumaluminiumhydrid oder Diboran oder mit einem Komplex aus Boran und einem Thioäther, z.B. mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex, in einem geeigneten Lösungsmittel wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 80 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 10 und 45 °C, durchgeführt. d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe und B eine -CO- oder -CH<sub>2</sub>CO-Gruppe darstellen:

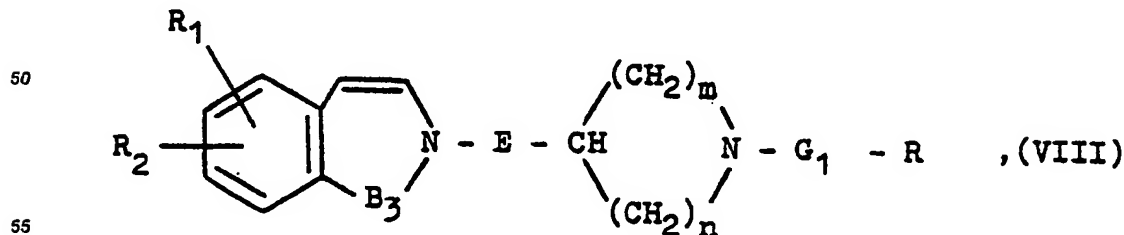
Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der  
 35 R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, E, G, m und n wie eingangs definiert sind und  
 B<sub>2</sub> eine -CO- oder -C H<sub>2</sub>CO-Gruppe darstellt, wobei das mit x gekennzeichnete Kohlenstoffatom mit dem Phenylkern verknüpft ist, mit naszierendem Wasserstoff.

Die Reduktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel wie Eisessig, Eisessig/wasser oder Eisessig/Ethanol mit naszierendem Wasserstoff, z.B. in Gegenwart von Zink/Eisessig, Zinn/Salzsäure oder Zinn-dichlorid/Salzsäure bei Temperaturen zwischen 20 und 150 °C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, z.B. bei Temperaturen zwischen 80 und 100 °C, durchgeführt. e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der G mit Ausnahme der ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und A die -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppe und B die Methylene- oder Carbonylgruppe darstellt:

45 Hydrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, B, E, m und n wie eingangs definiert sind,

G<sub>1</sub> mit Ausnahme der ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und

B<sub>3</sub> eine -CH<sub>2</sub>- oder -CO-Gruppe darstellt.

5

Die Hydrierung wird in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig mit katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Platin oder Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar, und bei Temperaturen zwischen 0 und 75 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 50 °C, durchgeführt.

10

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzung können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl- oder Benzylgruppe in Betracht.

15

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Die Abspaltung eines Benzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

25

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R eine Nitrogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

30

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R eine Aminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung in eine entsprechende Alkanoylaminoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

Die nachträgliche Reduktion der Nitroverbindung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Äthanol, Methanol, Eisessig, Essigsäureäthylester oder Dimethylformamid zweckmäßigerweise mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)chlorid oder Natriumdithionit oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

35

Die nachträgliche Acylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Äther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Dimethylformamid vorzugsweise mit einem reaktiven Derivat der Säure, beispielsweise mit Acetylchlorid, Acetanhydrid oder Propionsäureanhydrid, und gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumkarbonat oder einer tertiären organischen Base wie Triäthylamin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25 °C und 100 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 °C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

40

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich, da diese mindestens ein chirales Zentrum besitzen, mittels üblichen Methoden in ihre Diastereomeren, beispielsweise durch Säulenchromatographie, und in ihre Enantiomeren auftrennen, beispielsweise durch Säulenchromatographie an einer chiralen Phase oder durch Kristallisation mit optisch aktiven Säuren, z.B. mit D- oder L-Monomethylweinsäure, D- oder L-Diacetylweinsäure, D- oder L-Weinsäure, D- oder L-Milchsäure oder D- oder L-Campher-säure.

45

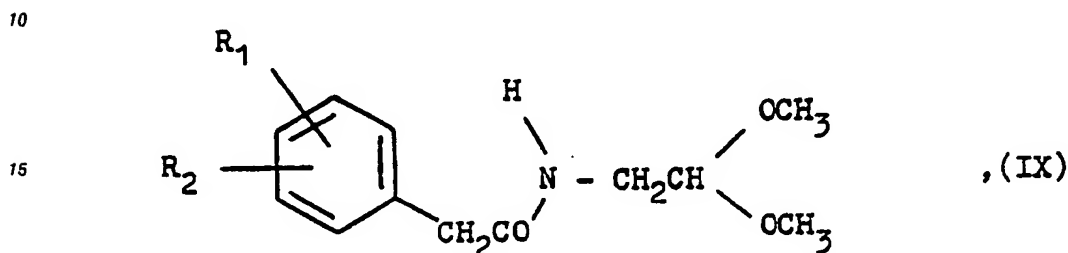
Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich ferner in ihre Säureadditionssalze, insbesondere für ihre pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren überführen. Als Säuren kommen hierbei beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure oder Fumarsäure in Betracht.

55

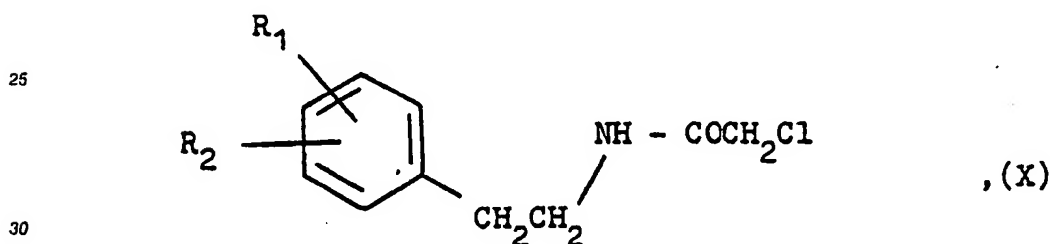
Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis VIII sind teilweise literaturbekannt bzw. man erhält sie nach an sich bekannten Verfahren.

So erhält man beispielsweise eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel II durch Alkylierung

einer entsprechenden Iminoverbindung der allgemeinen Formel IV mit einem am N-Atom durch einen üblichen Schutzrest geschützten cyclischen Amin, das im Kohlenstoffgerüst durch einen Alkylrest substituiert ist, welcher seinerseits endständig durch eine nukleophile Austrittsgruppe substituiert ist, und anschließende Abspaltung des verwendeten Schutzrestes. Das hierfür erforderliche cyclische Amin erhält man  
 5 durch Überführung eines entsprechenden durch einen Hydroxyalkylrest substituierten cyclischenamins in dessen geeigneten Halogen- oder Sulfonsäureester und die hierfür erforderliche Iminoverbindung der allgemeinen Formel IV durch Cyclisierung einer entsprechenden Verbindung, z.B. durch Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



20 oder auch der allgemeinen Formel



gegebenenfalls anschließender katalytischer Hydrierung und/oder Reduktion der Carbonylgruppe beispielsweise mit Natriumborhydrid/Eisessig (siehe EP-AI 0.007.070, EP-AI 0.065.229 und EP-AI 0.109.639).

35 Eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der allgemeinen Formel V erhält man durch N-Alkylierung eines im Kohlenstoffgerüst durch einen Hydroxyalkylrest substituierten entsprechenden cyclischenamins mit einer entsprechenden Verbindung oder mit einem entsprechenden 1,ω-Dihalogenalkan und anschließende Umsetzung mit einer entsprechenden HO-, SH- oder HN-Verbindung und erforderlichenfalls anschließende Oxidation, wobei dann eine so erhaltene Hydroxyalkylverbindung in ihren reaktionsfähigen  
 40 Halogen- oder Sulfonsäureester übergeführt wird.

Eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der allgemeinen Formeln VI, VII und VIII erhält man vorzugsweise durch Umsetzung einer entsprechenden Halogenverbindung mit einem entsprechenden Amin und gegebenenfalls anschließende Abspaltung von Schutzresten, die zum Schutz von Aminogruppen verwendet werden.

45 Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere bei geringen zentralen Nebenwirkungen eine blutdrucksenkende und eine besonders lang anhaltende Herzfrequenzsenkende Wirkung sowie eine Herabsetzung des O<sub>2</sub>-Bedarfs des Herzens.

50 Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 3-[(N-(2-(Naphthyl-2-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid,

B = 3-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid,

55 C = 3-[2-(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2-ethyl)-piperidyl-2-ethyl)]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid,

D = 2-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid,

E = 2-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrobromid.

F = 2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid.

5 G = 2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid.

H = 2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid.

I = 3-[(N-(4-(Thienyl-2)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid.

K = 3-[(N-(2-(Benzo[b]furyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid und

L = 3-[(N-(2-(Benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

15 auf ihre biologischen Eigenschaften wie folgt untersucht:

#### Wirkung auf die Herzfrequenz an Ratten:

20 Die Wirkung der zu untersuchenden Substanzen auf die Herzfrequenz wurde pro Dosis an 2 Ratten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 250-300 g untersucht. Hierzu wurden die Ratten mit Pentobarbital (50 mg/kg i.p. und 20 mg/kg s.c.) narkotisiert. Die zu untersuchenden Substanzen wurden in wäßriger Lösung in die Vena jugularis injiziert (0,1 ml/100 g).

Der Blutdruck wurde über in eine A. carotis eingebundene Kanüle gemessen und die Herzfrequenz 25 wurde aus einem mit Nadelelektroden abgeleiteten EKG (II. oder III. Ableitung) registriert. Die Herzfrequenz der Tiere in der Kontrollperiode lagen zwischen 350 und 400 Schlägen/minuten (S/min).

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

30

| Substanz | Dosis<br>[mg/kg] | Herzfrequenzsenkung<br>in S/Min. nach |         | Blutdrucksenkung<br>in mmHg nach |         |
|----------|------------------|---------------------------------------|---------|----------------------------------|---------|
|          |                  | 5 Min.                                | 20 Min. | 5 Min.                           | 20 Min. |
| 35 A     | 5,0              | - 218                                 | - 259   | - 46                             | - 32    |
| B        | 5,0              | - 188                                 | - 218   | - 22                             | - 15    |
| C        | 5,0              | - 236                                 | - 194   | - 40                             | - 31    |
| 40 D     | 5,0              | - 173                                 | - 123   | - 21                             | - 16    |
| E        | 5,0              | - 169                                 | - 150   | - 30                             | - 16    |
| F        | 5,0              | - 150                                 | - 120   | - 49                             | - 27    |
| 45 G     | 5,0              | - 207                                 | - 101   | - 57                             | - 8     |
| H        | 5,0              | - 190                                 | - 180   | - 57                             | - 33    |
| I        | 5,0              | - 320                                 | - 253   | - 65                             | - 32    |
| K        | 2,5              | - 138                                 | - 156   | - 36                             |         |
| 50 L     | 2,5              | - 110                                 | - 163   | - 40                             | - 24    |

55 Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen weisen in therapeutischen Dosen keinerlei toxische Nebenwirkungen auf. So konnten beispielsweise bei einer intravenösen Applikation der Substanz A und L auch in einer hohen Dosis von 20 mg/kg an Mäusen, außer einer geringen Sedation keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen zur Behandlung von Sinustachykardien verschiedener Genese und zur Prophylaxe und Therapie ischämischer Herzerkrankungen.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderlichen Dosierung beträgt zweckmäßigerweise ein- bis zweimal täglich 0,01 bis 0,2 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,03 bis 0,15 mg/kg Körpergewicht. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltige Substanzen wie Hartfett oder deren geeignete Gemische, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Tropfen, Ampullen, Säfte oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

#### Beispiel A

##### 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

##### a) N-Benzyl-3-(hydroxymethyl)-piperidin

Ein Gemisch von 40,3 g (0,35 Mol) 3-(Hydroxymethyl)-piperidin, 97,4 ml (0,70 Mol) Triethylamin und 40,3 ml (0,35 Mol) Benzylchlorid wird innerhalb von 30 Minuten auf 95° C erhitzt und 2 Stunden bei dieser Temperatur belassen. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird in einer Mischung aus 2 molarer Natronlauge und Essigester gelöst. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 57,2 g (79,6 % der Theorie),

Rf-Wert: 0,45 (Aluminiumoxid neutral, Laufmittel: 3 % Ethanol in Methylenchlorid).

##### b) N-Benzyl-3-(benzolsulfonyloxymethyl)-piperidin

Ein Gemisch von 6,8 g (0,033 Mol) N-Benzyl-3-(hydroxymethyl)-piperidin, 6,7 ml (0,052 Mol) Benzolsulfonsäurechlorid, 50 ml 20%ige wässrige Natronlauge, 100 ml Toluol und 1 Spatelspitze Tetrabutylammoniumbromid wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend verdünnt man mit 250 ml Essigester und wäscht die organische Phase mit Wasser. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Die Reinigung des Rückstandes erfolgt über 200 g Kieselgel (0,063 - 0,2 mm) mit Methylenchlorid und anschließend steigenden Anteilen von Ethanol (bis 5 %).

Ausbeute: 9,4 g (92 % der Theorie),

Rf-Wert: 0,5 (Kieselgel, Laufmittel: 5 % Ethanol in Methylenchlorid).

##### c) 2-[(N-Benzyl-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

5,2 g (0,025 Mol) 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin werden in 70 ml Dimethylsulfoxid gelöst und unter Rühren mit 3,1 g (0,025 Mol) Kalium-tert.butylat versetzt. Nach 1/2 Stunde wird zur erhaltenen Kaliumsalz-Suspension 9,3 g (0,0275 Mol) N-Benzyl-3-(benzolsulfonyloxymethyl)-piperidin in 20 ml Dimethylsulfoxid gegeben und 2 Stunden bei 40° C gerührt. Man gießt auf Eiswasser und extrahiert 3 x mit je 120 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird über 200 g



Kieselgel (0,063 - 0,2 mm) mit Methylenchlorid und anschließend steigenden Anteilen von Ethanol (bis 2 %) gereinigt.

Ausbeute: 7,7 g (78,5 % der Theorie),

Rf-Wert: 0,5 (Kieselgel, Laufmittel: 5 % Ethanol in Methylenchlorid und 1 Tropfen Ammoniak).

5

d) 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

9,4 g (0,0238 Mol) 2-[(N-Benzyl-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin werden in 200 ml Methanol in Gegenwart von 2 g 20%igem Palladiumhydroxid/Kohle 3 Stunden bei Raumtemperatur und 5 bar Wasserstoff hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 7,2 g (99 % der Theorie),

Rf-Wert: 0,15 (Kieselgel, Laufmittel: 10 % Ethanol in Methylenchlorid und 1 Tropfen Ammoniak).

15

Beispiel B

20

3-Chlormethyl-N-[3-(naphthyl-2-oxy)-propyl]-piperidin

25 a) 3-(Hydroxymethyl)-N-[3-(naphthyl-2-oxy)-propyl]-piperidin

Ein Gemisch von 11,5 g (0,2 Mol) 3-Hydroxy-methyl-piperidin und 11 g 2-(3-Chlorpropoxy)-naphthalin wird 1 Stunde auf 120 °C erhitzt. Der Rückstand wird über Kieselgel (0,063 - 0,2 mm) mit Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90:10:1 gereinigt.

30 Ausbeute: 11,5 g (76,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 99-101 °C.

35

b) 3-Chlormethyl-N-[3-(naphthyl-2-oxy)-propyl]-piperidin

Eine Lösung von 1,5 g (5 mMol) 3-(Hydroxymethyl)-N-[3-(naphthyl-2-oxy)-propyl]-piperidin in 25 ml Chloroform wird mit 1,5 ml Thionylchlorid versetzt und 1 1/2 Stunden am Rückfluß gekocht. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser, 2 molarer Natronlauge und erneut mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der Methylenchloridphase über Magnesiumsulfat wird im Vakuum eingedampft.

40

Ausbeute 1,4 g (87,5 % der Theorie),

Rf-Wert: 0,8 (Kieselgel, Laufmittel: Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90:40:2).

45

Beispiel C

50

2-[(Hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

a) N-Benzyl-caprolactam

55

33,9 g (0,3 Mol) Caprolactam werden in 250 ml Dimethylsulfoxid gelöst und unter Rühren 37 g (0,33 Mol) Kalium-tert. butylat zugefügt. Hierbei steigt die Reaktionstemperatur auf 60 °C an. Es wird 1/2 Stunde bei 60 °C gerührt und anschließend 35 ml (0,3 Mol) Benzylbromid zugetropft. Nach weiteren 2 1/2 Stunden bei 60 °C wird auf 1 l Eiswasser gegossen und 3 mal mit Essigester ausgeschüttelt. Die organischen

Phasen werden vereinigt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 60,3 g (99 % der Theorie),

Rf-Wert: 0,6 (Kieselgel, Laufmittel: 5 % Ethanol in Methylenchlorid).

5

b) 1-Benzyl-caprolactam-3-carbonsäure

Zu 33,9 g = 47,1 ml (0,33 Mol) Diisopropylamin in 450 ml absolutem Ether werden unter Rühren und Stickstoff bei -60 °C 180 ml 2,6 molare Butyllithium-Lösung in n-Hexan zugegeben. Anschließend tropft man unter weiterer Kühlung 48,8 g (0,24 Mol) N-Benzyl-caprolactam, gelöst in 150 ml absolutem Ether, zu. Nach 10-minütigem Rühren entfernt man das Kältebad und leitet 15 Minuten lang Kohlendioxid ein. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen, die ätherische Phase abgetrennt und 2 mal mit 2 molarer Natronlauge ausgeschüttelt. Die wässrig-alkoholischen Phasen werden vereinigt, mit Ether ausgeschüttelt, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und 2 mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylenchlorid-Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Ausbeute: 15,7 g (26,5 % der Theorie),

IR-Spektrum (Methylenchlorid): 1735 und 1600 cm<sup>-1</sup> (CO).

20

c) 1-Benzyl-3-hydroxymethyl-hexahydro-azepin

Zu 6,84 g (0,28 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 300 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 14,8 g (0,06 Mol) 1-Benzyl-caprolactam-3-carbonsäure, gelöst in 300 ml absolutem Tetrahydrofuran, getropft. Danach wird 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt, anschließend unter Eiswasserkühlung mit 6,8 ml Wasser, 6,8 ml 2-molarer Natronlauge und 21 ml Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Tetrahydrofuran nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch über Aluminiumoxid N (Aktivität II, Elutionsmittel: Methylenchlorid) gereinigt.

Ausbeute: 8,4 g (63,8 % der Theorie),

IR-Spektrum (Methylenchlorid): 3620 cm<sup>-1</sup> (OH).

30

d) 1-Benzyl-3-(4-toluolsulfonyloxymethyl)-hexahydro-azepin

35

15 g (0,0684 Mol) 1-Benzyl-3-hydroxymethyl-hexahydro-azepin werden in 150 ml Pyridin gelöst und unter Rühren mit 14,3 g (0,075 Mol) p-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es wird im Vakuum eingedampft, in Methylenchlorid aufgenommen, mit 2 molarer Natronlauge und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird die organische Phase im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 23,3 g (91,3 % der Theorie),

Rf-Wert: 0,45 (Kieselgel, Laufmittel: 5 % Ethanol in Methylenchlorid).

40

e) 2-[(N-Benzyl-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

45

7,4 g (0,0387 Mol) 6,7-Methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin werden in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst, mit 4,5 g (0,04 Mol) Kalium-tert.butylat versetzt und 1/2 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 16,8 g (0,044 Mol) 1-Benzyl-3-(4-toluolsulfonyloxymethyl)-hexahydro-azepin zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Essigester gelöst und 2 mal mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Aluminiumoxid N (Aktivität II, Elutionsmittel: Methylenchlorid, Methylenchlorid + 2 % Ethanol) gereinigt.

Ausbeute: 3,0 g (19,6 % der Theorie),

Rf-Wert: 0,6 (Kieselgel, Laufmittel: 5 % Ethanol in Methylenchlorid).

55

f) 2-[(Hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

6,7 g (0,017 Mol) 2-[(N-Benzyl-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin werden in 250 ml Methanol in Gegenwart von 2 g 20%igem Palladiumhydroxid/Kohle 4 Stunden bei Raumtemperatur und 5 bar Wasserstoff hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus Aceton. Ausbeute: 4,9 g (95 % der Theorie), Schmelzpunkt: 287-269 °C.

10

Beispiel D15 3-Chlormethyl-N-[3-(naphthyl-2-oxy)-propyl]-hexahydro-azepina) 3-Hydroxymethyl-hexahydro azepin

20

16,6 g (0,0757 Mol) 1-Benzyl-3-hydroxymethyl hexahydro-azepin werden in 500 ml Methanol in Gegenwart von 16,6 g 20%igem Palladiumhydroxid/Kohle 2 Stunden bei Raumtemperatur und 5 bar Wasserstoff hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Ausbeute: 8 g (81,8 % der Theorie),

25 Rf-Wert: 0,5 (Kieselgel, Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak = 5:4:1).

b) 3-Hydroxymethyl-N-[3-(naphthyl-2-oxy)-propyl]-hexahydroazepin-hydrochlorid

30

Ein Gemisch von 7,8 g (0,06 Mol) 3-Hydroxymethyl-hexahydro-azepin und 6,7 g (0,03 Mol) 2-(3-Chlorpropoxy)-naphthalin werden 1 Stunde auf 120 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgel (0,063 - 0,2 mm) mit Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90:10:1 gereinigt.

Ausbeute: 2,3 g (24,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 127-129 °C.

35

c) 3-Chlormethyl-N-[3-(naphthyl-2-oxy)-propyl]-hexahydro-azepin

40

2,4 g (6,86 mMol) 3-Hydroxymethyl N-[3-(naphthyl-2-oxy)-propyl]-hexahydro-azepin-hydrochlorid, gelöst in 30 ml Chloroform, werden mit 5 ml Thionylchlorid versetzt und 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst, mit Wasser, 2 molarer Natronlauge und erneut mit Wasser ausgeschüttelt. Die Methylenchlorid-Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 1,1 g (48,5 % der Theorie),

45 Rf-Wert: 0,55 (Kieselgel, Laufmittel: 5 % Ethanol in Methylenchlorid).

Beispiel E

50

2-[(Pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

55

a) N-Benzyl-2-pyrrolidon

- Zu 25,5 g (0,3 Mol) 2-Pyrrolidon in 300 ml absolutem Dimethylsulfoxid werden portionsweise 14,4 g (0,33 Mol) 50%ige Natriumhydrid-Dispersion in Öl eingetragen. Anschließend wird 5 Stunden bei 40 bis 50 °C gerührt und bei 25-30 °C 56,4 g = 39,2 ml (0,33 Mol) Benzylbromid zuge tropft. Nach 10-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 500 ml Essigester gelöst und mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wird über 900 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) mit Methylenchlorid und 0,1 % Ethanol gereinigt.
- Ausbeute: 35,6 g (67,7 % der Theorie),  
Rf-Wert: 0,77 (Aluminiumoxid, neutral, Laufmittel: 5 % Ethanol in Methylenchlorid).

b) N-Benzyl-2-pyrrolidon-3-carbonsäure

- Zu 28,3 g = 39,3 ml (0,28 Mol) Diisopropylamin in 400 ml absolutem Ether werden unter Rühren und unter Stickstoff bei -60 °C 150 ml 1,6 molare Butyllithium-Lösung in n-Hexan gegeben. Hierzu tropft man 35,1 g (0,2 Mol) N-Benzyl-2-pyrrolidon, gelöst in 150 ml absolutem Ether, bei -60 °C. Man entfernt das Kältebad und leitet 15 Minuten trockenes Kohlendioxid ein. Nach 10-minütigem Rühren wird auf Eis gegossen, die organische Phase abgetrennt und 2 mal mit 2 molarer Natronlauge ausgeschüttelt. Die vereinigten wässrigen Phasen werden einmal mit Ether ausgeschüttelt und anschließend unter Kühlung mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Die wässrige Phase wird 2 mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und nach dem Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat im Vakuum eingeeengt.
- Ausbeute: 35 g (79,8 % der Theorie),  
Rf-Wert: 0,42 (Kieselgel, Laufmittel: 5 % Ethanol in Methylenchlorid).

c) N-Benzyl-3-hydroxymethyl-pyrrolidin

- Zu 12,2 g (0,32 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 350 ml absolutem Tetrahydrofuran tropft man unter Rühren 35 g (0,16 Mol) N-Benzyl-2-pyrrolidon-3-carbonsäure, gelöst in 250 ml absolutem Tetrahydrofuran. Nach 6-stündigem Erhitzen unter Rückfluß versetzt man unter Eiswasserkühlung mit 18,2 ml Wasser, 12,2 ml 15%ige wässrige Natronlauge und 36,6 ml Wasser. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum eingeeengt und der erhaltene Rückstand über 900 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) mit Methylenchlorid und anschließend mit steigenden Anteilen von Ethanol (bis 2 %) gereinigt.
- Ausbeute: 16 g (52,3 % der Theorie),  
Rf-Wert: 0,42 (Aluminiumoxid, neutral, Laufmittel: 5 % Ethanol in Methylenchlorid).

d) 3-(Benzolsulfonyloxymethyl)-1-benzyl-pyrrolidin

- Zu einem Gemisch von 3,8 g (20 mMol) N-Benzyl-3-hydroxymethyl-pyrrolidin und 3,7 ml (24 mMol) Benzolsulfonylsäurechlorid werden 40 ml 20%ige Natronlauge während einer Stunde zuge tropft. Man versetzt mit 150 ml Toluol, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zur Trockene ein.
- Ausbeute: 5,9 g (89,4 % der Theorie),  
Rf-Wert: 0,4 (Kieselgel, Laufmittel: 5 % Ethanol in Methylenchlorid).

e) 2-[N-(Benzyl-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

- 3,3 g (15,9 mMol) 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin werden in 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur mit 2 g (17,5 mMol) Kaliumtert.butylat versetzt. Nach 1/2 Stunde wird zur entstandenen Kaliumsalz-Suspension 5,8 g (17,5 mMol) 3-(Benzolsulfonyloxymethyl)-1-benzyl-pyrrolidin in 10 ml Dimethylsulfoxid gegeben und 3 Stunden bei 60 °C gerührt. Man gießt auf Eiswasser und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die organische Phase wird im Vakuum eingeeengt und der

erhaltene Rückstand über 350 g Aluminiumoxid N (Aktivität II) mit Methylenchlorid und anschließend steigenden Anteilen Ethanol (bis 1 %) gereinigt.  
 Ausbeute: 3,3 g (54,4 % der Theorie),  
 Rf-Wert: 0,74 (Aluminiumoxid N, Laufmittel: 5 % Ethanol in Methylenchlorid).

f) 2-[(Pyrrolid-3-yl)-methyl] 6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

3,2 g (8,4 mMol) 2-[(N-Benzyl-pyrrolid-3-yl)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin werden in 250 ml Methanol gelöst und in Gegenwart von 1 g 20%igem Palladiumhydroxid/Kohle 3 Stunden bei Raumtemperatur und 5 bar Wasserstoff hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird über 150 g Kieselgel (0,063 - 0,2 mm) mit Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak = 6:1:0,5 gereinigt.  
 Ausbeute: 0,9 g (37,5 % der Theorie),  
 Rf-Wert: 0,6 (Kieselgel, Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak = 5:4:1).

Beispiel F

3-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)-N-[2-(6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl]-pyrrolidin

a) 3-Hydroxymethyl-pyrrolidin

14 g (0,073 Mol) N-Benzyl 3-hydroxymethyl-pyrrolidin werden 7 Stunden lang bei 50 °C und 5 bar in 300 ml Methanol und in Gegenwart von 1,5 g 20%igem Palladiumhydroxid/Aktivkohle hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingeeengt.  
 Ausbeute: 7,3 g (99 % der Theorie),  
 Massenspektrum: Molpeak 101.

b) 3-Hydroxymethyl-N-[2-(6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl]-pyrrolidin

Ein Gemisch von 3,6 g (29,4 mMol) 3-Hydroxymethyl-pyrrolidin und 4,7 g (14,7 mMol) 2-(2-Bromethyl)-6-methoxy-naphthalin wird 2 Stunden auf 120 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird über 200 g Kieselgel (0,063 - 0,2 mm) mit Methylenchlorid und anschließend steigenden Anteilen Ethanol (bis 5 %) gereinigt.  
 Ausbeute: 3,48 g (82,5 % der Theorie),  
 Schmelzpunkt: 121-123 °C.

c) 3-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)-N-[2-(6-methoxy-naphthalin-2)-ethyl]-pyrrolidin

0,8 g (2,8 mMol) 3-Hydroxymethyl-N-[2-(6-methoxy-naphth-2-yl)-ethyl]-pyrrolidin werden in 10 ml Pyridin gelöst und unter Rühren 1,2 g (6,3 mMol) p-Toluolsulfonsäurechlorid zugefügt. Nach 2 Stunden bei Raumtemperaturen wird im Vakuum zur Trockene eingedampft. Den Rückstand löst man in Methylenchlorid, wäscht mit 2 molarer Natronlauge und Wasser. Man trocknet anschließend die organische Phase über Magnesiumsulfat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird über 150 g Kieselgel (0,063 - 0,2 mm) mit Essigester und anschließend steigenden Anteilen Ethanol gereinigt.  
 Ausbeute: 0,6 g (48,8 % der Theorie),  
 Rf-Wert: 0,45 (Kieselgel, Laufmittel: 5 % Ethanol in Methylenchlorid).

Beispiel G

2-[(Azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin5 a) 1-Benzyl-2-oxo-azacyclooctan

25 g (0,196 Mol) 2-Azacyclooctanon werden in 150 ml Dimethylsulfoxid gelöst und unter Rühren mit 24,2 g (0,216 Mol) Kalium-tert.butylat versetzt und 1/2 Stunde bei 40 ° C gerührt. Anschließend werden 24 ml (0,2 Mol) Benzylbromid während 1/4 Stunde zugetropft, dabei steigt die Temperatur auf 80 ° C an. Es  
 10 wird 2 Stunden gerührt, wobei die Reaktionstemperatur wieder auf Raumtemperatur sinkt. Das Reaktionsgemisch wird auf 1 l Eiswasser gegossen und 4 mal mit je 150 ml Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigte organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 42,7 g (100 % der Theorie),

15 Rf-Wert: 0,55 (Kieselgel, Laufmittel: 5 % Ethanol in Methylenchlorid).

b) 1-Benzyl-azacyclooctan-2-oxo-3-carbonsäure

20 Zu 26,7 g = 38,4 ml (0,26 Mol) Diisopropylamin in 250 ml absolutem Ether werden unter Rühren und Stickstoff bei -60 ° C 147 ml 1,6 molare Butyllithium-Lösung in n-Hexan zugetropft. Anschließend tropft man bei -60 ° C 42,7 g (0,196 Mol) 1-Benzyl-2-oxo-azacyclooctan in 100 ml absolutem Ether, zu. Nach 10 Minuten werden 20 Minuten lang trockenes Kohlendioxid eingeleitet. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen, die etherische Phase abgetrennt und 2 mal mit 2 molarer Natronlauge ausgeschüttelt. Die  
 25 vereinigten wässrigen Phasen werden 1 mal mit Ether ausgeschüttelt und anschließend unter Kühlung mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Man schüttelt 3 mal mit Methylenchlorid aus, trocknet die Methylenchlorid-Phase über Magnesiumsulfat und engt im Vakuum ein.

Ausbeute: 25,9 g (50,6 % der Theorie),

Rf-Wert: 0,15 (Aluminiumoxid, Laufmittel: 5 % Ethanol in Methylenchlorid).

30

c) 1-Benzyl-3-hydroxymethyl-azacyclooctan

Zu 22,7 g (0,6 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 800 ml absolutem Ether tropft man unter Rühren 53,6 g  
 35 (0,205 Mol) 1-Benzyl-2-oxo-azacyclooctan-3-carbonsäure, gelöst in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran. Nach 1/2-stündigem Erhitzen unter Rückfluß versetzt man unter Eiswasserkühlung mit 28,4 ml Wasser, 19 ml 15%iger Natronlauge und 57 ml Wasser. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum eingeeengt und der erhaltene Rückstand über 700 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) mit 1 % Ethanol in Methylenchlorid gereinigt.

40 Ausbeute: 9,3 g (19,6 % der Theorie),

Rf-Wert: 0,5 (Kieselgel, Laufmittel: 5 % Ethanol in Methylenchlorid).

d) 1-Benzyl-3-chlormethyl-azacyclooctan

45

9,3 g (39,8 mMol) 1-Benzyl-3-hydroxymethyl-azacyclooctan werden in 30 ml Pyridin mit 10 ml (79,6 mMol) Benzolsulfonsäurechlorid versetzt und 2 1/2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird in 150 ml Methylenchlorid gelöst, mit 2n Natronlauge und Wasser gewaschen. Man trocknet die organische Phase über  
 50 Magnesiumsulfat, dampft zur Trockene ein und reinigt über 150 g Kieselgel (0,063-0,2 mm) mit Methylenchlorid.

Ausbeute: 3,5 g (35 % der Theorie)

Rf-Wert: 0,75 (Kieselgel, Laufmittel: 5 % Ethanol in Methylenchlorid).

55

e) 2-[(N-Benzyl-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

- 2,3 g (11,1 mMol) 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin werden in 40 ml Dimethylsulfoxid gelöst und unter Rühren mit 1,33 g (12,2 mMol) Kalium-tert.butylat versetzt. Nach 1/2 Stunde wird zur erhaltenen Kaliumsalzsuspension 3,5 g (9,4 mMol) 1-Benzyl-3-chlormethyl-azacyclooctan in 40 ml Dimethylsulfoxid gegeben und 2 1/2 Stunden bei 120 °C gerührt. Man gießt auf Eiswasser und extrahiert 3 mal mit je 50 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird über 150 g Kieselgel (0,063-0,2 mm) mit 1 % Ethanol in Methylenchlorid gereinigt.
- 10 Ausbeute: 1 g (25,1 % der Theorie),  
Rf-Wert: 0,5 (Kieselgel, Laufmittel: 2 % Ethanol in Methylenchlorid)

f) 2-[(Azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

- 0,85 g (2 mMol) 2-[(N-Benzyl-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin werden in 50 ml Methanol in Gegenwart von 0,85 g 20%igem Palladiumhydroxid/Kohle 4 1/2 Stunden bei Raumtemperatur und 5 bar Wasserstoff hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat zur Trockene eingedampft.
- 20 Ausbeute: 0,5 (74,6 % der Theorie),  
Rf-Wert: 0,45 (Kieselgel, Laufmittel: 25 % Ethanol in Methylenchlorid und 1 Tropfen Ammoniak)

Beispiel H

25

1-Chlor-3-[N-(4-methoxy-phenyl)-methylamino]-propan

- 10 g (0,073 Mol) N-Methyl-4-methoxy-anilin werden in 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst und unter Rühren 9 g (0,08 Mol) Kalium-tert.butylat zugefügt. Nach 1/2 Stunde wird 10 ml 1-Brom-3-chlorpropan zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt auf Eiswasser, schüttelt mit Essigester aus, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt zur Trockene ein. Der Rückstand wird über Kieselgel (0,063 - 0,2 mm) mit Methylenchlorid gereinigt.
- 35 Ausbeute: 9,1 g (58,3 % der Theorie),  
Rf-Wert: 0,55 (Kieselgel, Laufmittel: Methyläthylketon/Xylol = 1:6)  
Ber.: C 61,82 H 7,55 N 6,55 Cl 16,59  
Gef.: C 61,71 H 7,88 N 6,69 Cl 16,24.

40

Beispiel I45 2-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-methylenedioxy-phthalimid

- 2,1 g (0,011 Mol) 5,6-Methylenedioxy-phthalimid werden in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst und unter Rühren 1,25 g (0,012 Mol) Kalium-tert.butylat zugesetzt. Das Kaliumsalz fällt aus. Es wird 1/2 Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt, eine Lösung von 2,5 g (0,01 Mol) 3-Chlormethyl-N-(3-(pyridyl-3)-propyl)-piperidin in 20 ml Dimethylsulfoxid zugegeben und 8 Stunden auf 120 °C erhitzt. Es wird auf Eiswasser gegossen, 3 mal mit je 150 ml Essigester ausgeschüttelt und die organische Phase nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über 200 g Kieselgel (0,063 - 0,2 mm) mit Essigester/Ethanol/Ammoniak = 80:10:0,5 gereinigt.
- 50 Ausbeute: 3 g (74 % der Theorie),  
Ber. (2 x HCl): C 55,42 H 5,86 N 8,43 Cl 14,22  
Gef.: C 55,28 H 6,06 N 8,28 Cl 14,64

Beispiel K5 2-[(N-(3-Chlorpropyl)-piperidyl-3-methyl)-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

3 g (0,01 Mol) 2-[(Piperidyl-3-methyl)-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin werden in 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst und unter Rühren 1,3 g (0,011 Mol) Kalium-tert.butylat zugegeben. Nach 1/2 Stunde werden 3 ml 1-Brom-3-chlor-propan zugefügt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt in Eiswasser, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 2,7 g (71 % der Theorie),

Rf-Wert: 0,65 (Kieselgel, Laufmittel: Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5).

15

Beispiel 120 2-[(N-(3-(Naphthyl-2)-propyl)-piperidyl-3-methyl)-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Ein Gemisch von 1 g (3,2 mMol) 2-(Piperidyl-3-methyl) 6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin, 5 ml Dimethylsulfoxid, 0,5 g (0,36 mMol) Kaliumcarbonat und 0,75 g (3,66 mMol) 2-(3-Chlorpropyl)-naphthalin wird 3 Stunden auf 120 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und 3 mal mit je 50 ml Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2 molarer Natronlauge und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der erhaltene Rückstand über Kieselgel (0,063 - 0,2 mm) mit 1 % Ethanol in Methylenchlorid gereinigt. Aus einer Lösung in Aceton wird mit etherischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt und aus Aceton kristallisiert.

30 Ausbeute: 0,74 g (44 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 179-181 °C

Ber.: C 70,77 H 7,37 N 5,50 Cl 6,96

Gef.: C 70,47 H 7,40 N 5,47 Cl 7,06.

35

Beispiel 240 2-[(N-(3-(Naphthyl-2-oxy)-propyl)-piperidyl-3-methyl)-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochloridhydrat

1,58 g (9 mMol) 6,7-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin werden in 30 ml Dimethylsulfoxid gelöst und unter Rühren mit 1,1 g (9,9 mMol) Kalium-tert.butylat versetzt. Nach einer Stunde wird eine Lösung von 2,9 g (9,1 mMol) 3-Chlormethyl-N-[3-(naphthyl-2-oxy)-propyl]-piperidin in 10 ml Dimethylsulfoxid zugegeben und die Reaktionsmischung 16 Stunden bei 80 °C gerührt. Anschließend gießt man auf Eiswasser, schüttelt 3 mal mit 50 ml Essigester aus, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und reinigt nach dem Eindampfen über Kieselgel (0,63 - 0,2 mm) mit Essigester/Ethanol/Ammoniak = 95:5:0,5. Aus einer Lösung in Aceton erhält man mit etherischer Salzsäure das Hydrochlorid als Hydrat.

50 Ausbeute: 2 g (45,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 152-154 °C

Ber.: C 70,50 H 7,69 N 5,49 Cl 6,93

Gef.: C 70,31 H 7,52 N 5,49 Cl 7,10

55

Beispiel 3



2-[(N-(3-(Naphthyl-2)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

0,8 g (18 mMol) 2-[(N-(3-(Naphthyl-2)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin werden in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran und 20 ml absolutem Ether gelöst, 70 mg (18 mMol) Lithiumaluminiumhydrid zugefügt und 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Man zersetzt das Reaktionsgemisch durch Zugabe von 5 ml gesättigter wässriger Natriumsulfatlösung, filtriert vom ausgefallenen Natriumsulfat ab und wäscht mit Tetrahydrofuran nach. Das Filtrat wird über Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Einengen über 150 g Kieselgel (0,063 - 0,2 mm) mit Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90:10:0,05 gereinigt. Aus einer Lösung in Aceton wird mit etherischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 0,49 g (54,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 148-150 °C

Ber.: C 69,61 H 8,18 N 5,41 Cl 13,70

Gef.: C 69,46 H 8,32 N 5,26 Cl 14,17

Beispiel 42-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-methylenedioxy-1-oxo-1,3-dihydro-isindol-dihydrochlorid

2,4 g (5,9 mMol) 2-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-methylenedioxy-phthalimid werden in 50 ml Eisessig gelöst und 5 Stunden am Rückfluß gekocht. Im Abstand von je einer Stunde wird jeweils 1 g Zinkstaub zugegeben. Nach beendeter Reaktionszeit wird abgesaugt, mit Ethanol eingedampft. Der Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst, mit konzentriertem Ammoniak ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Einengen im Vakuum über 150 g Kieselgel (0,063 - 0,2 mm) Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90:10:0,2 gereinigt. Aus einer Lösung in Aceton wird das Hydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 2,05 g (75 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 165-167 °C

Ber.: C 59,22 H 6,27 N 9,00 Cl 15,20

Gef.: C 59,03 H 6,45 N 8,85 Cl 15,06

Beispiel 53-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzoazepin-dihydrochlorid

1,1 g (2,6 mMol) 3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzoazepin, gelöst in 50 ml Ethanol, werden in Gegenwart von 1 g 10%igem Palladium auf Aktivkohle bei 80 °C und 5 bar Wasserstoff 2 Stunden lang hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat nach dem Einengen im Vakuum über 100 g Kieselgel (0,063 - 0,2 mm) mit Essigester/Ethanol/Ammoniak = 80:40:1 gereinigt. Aus einer Lösung in Aceton wird das Hydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 0,37 g (33 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 96-98 °C

Ber.: C 60,42 H 7,11 N 8,46 Cl 14,28

Gef.: C 60,35 H 7,46 N 8,43 Cl 14,58

Beispiel 6

2-[(N-(3-(N-Ethyl-3,4-dimethyl-anilino)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-dihydrochlorid

Ein Gemisch von 1,3 g (0,0034 Mol) 2-[(N-(3-Chlorpropyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin, 15 ml Dimethylsulfoxid, 1,4 g (0,1 Mol) Kaliumcarbonat und 1 g (0,0066 Mol) N-Ethyl-3,4-dimethyl-anilin werden 6 Stunden auf 120 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen, mit Essigester ausgeschüttelt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird über Kieselgel (0,032 - 0,063 mm) mit 5 % Ethanol in Methylenchlorid gereinigt. Aus einer Lösung in Aceton wurde mit etherischer Salzsäure das Dihydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 633 mg (37,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 97-100 °C

Ber.: C 61,63 H 8,10 N 7,18 Cl 12,12

Gef.: C 61,52 H 8,15 N 6,92 Cl 11,82

Beispiel 72-[(N-(2-(4-Amino-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-dihydrochlorid

2,1 g (4,78 mMol) 2-[(N-(2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol werden in 50 ml Eisessig gelöst und unter Rühren 0,4 ml (8,22 mMol) Hydrazinhydrat und 1 Spatelspitze Raney-Nickel zugegeben. Die Zugabe von 0,2 ml Hydrazinhydrat und je 1 Spatelspitze Raney-Nickel wird im Abstand von je einer Stunde 3 mal wiederholt. Es wird vom Katalysator abgesaugt, mit Methanol gewaschen, das Filtrat mit Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und der erhaltene Rückstand über Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) mit Methylenchlorid und anschließend steigenden Anteilen von Ethanol gereinigt.

Ausbeute: 1,8 g (91,8 % der Theorie),

1 g wird in Aceton gelöst und mit etherischer Salzsäure das Dihydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 1,02 g (86,4 % der Theorie bezogen auf Base),

Schmelzpunkt: 232-235 °C

Ber.: C 59,72 H 6,89 N 8,71 Cl 14,69

Gef.: C 59,54 H 7,08 N 8,56 Cl 14,45

Beispiel 82-[(N-(2-(4-Acetamino-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol

819 mg (2 mMol) 2-[(N-(2-(4-Amino-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol werden in 10 ml Methylenchlorid und nach der Zugabe von 0,3 ml (2,2 mMol) Triethylamin tropfenweise mit 0,16 ml (2,2 mMol) Acetylchlorid versetzt. Hierbei steigt die Reaktionstemperatur auf 30 °C an. Man rührt 1/2 Stunde bei Raumtemperatur, schüttelt 2 mal mit Wasser aus, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird aus Aceton kristallisiert.

Ausbeute: 660 mg (73,2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 195-198 °C

Ber.: C 69,16 H 7,37 N 9,31

Gef.: C 69,33 H 7,11 N 9,16

Beispiel 9

3-[(N-(3-(Furyl-2)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

- 3,2 g (0,010 Mol) 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin werden in 100 ml absolutem Ethanol in Gegenwart von 1,3 g (0,010 Mol) 3-(Furyl-2)-propanal und 1 g Raney-Nickel bei 80 °C 2 Tage bei 5 bar hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, engt ein und reinigt über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/methanol als Eluens. Das Hydrochlorid wird mit etherischer Salzsäure gefällt und aus Aceton kristallisiert.
- Ausbeute: 0,50 g (11 % der Theorie),
- Schmelzpunkt: 204-206 °C
- Ber.: C 64,85 H 7,62 N 6,05 Cl 7,66
- Gef.: C 64,88 H 7,76 N 5,93 Cl 7,55
- Rf-Wert: 0,69 (Kieselgel; Methylenchlorid/methanol = 10:1; Ammoniak/Atmosphäre)

Beispiel 10

2-[(N-(3-(3-Methylphenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

- Hergestellt aus 2-[(N-(3-(3-Methylphenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether und Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.
- Ausbeute: 92,9 % der Theorie,
- Schmelzpunkt: 100-103 °C
- Ber.: C 61,23 H 7,99 N 5,29 Cl 13,39
- Gef.: C 61,21 H 8,13 N 5,10 Cl 13,15

Beispiel 11

2-[(N-(3-(Naphthyl-2-oxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

- Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-Chlormethyl-N-[3-(naphthyl-2-oxy)-propyl]-pyrrolidin analog Beispiel 2.
- Ausbeute: 22 % der Theorie,
- Schmelzpunkt: 78-80 °C
- Ber. (x H<sub>2</sub>O): C 65,83 H 7,04 N 5,29 Cl 6,70
- Gef.: C 65,79 H 7,00 N 5,03 Cl 6,99

Beispiel 12

2-[(N-(3-(Naphthyl-2-oxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

- Hergestellt aus 6,7-Methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und 3-Chlormethyl-N-[3-(naphthyl-2-oxy)-propyl]-pyrrolidin analog Beispiel 2.
- Ausbeute: 53 % der Theorie,
- Schmelzpunkt: 78-80 °C
- Ber. (x H<sub>2</sub>O): C 65,56 H 6,48 N 5,46 Cl 6,91
- Gef.: C 65,44 H 6,32 N 5,38 Cl 7,13

Beispiel 135 2-[(N-(2-(Naphthyl-2-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(2-(Naphthyl-2-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran und Ether analog Beispiel 3.

Ausbeute: 66,2 % der Theorie,

10 Schmelzpunkt: 239-241 °C

Ber. (x H<sub>2</sub>O): C 64,48 H 7,44 N 5,37 Cl 13,91

Gef.: C 64,30 H 7,34 N 5,52 Cl 13,69

15 Beispiel 1420 2-[(N-((2-Methyl-naphthyl-1)-methyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-((2-Methyl-naphthyl-1)-methyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran und Ether analog Beispiel 3.

25 Ausbeute: 73,8 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 182-184 °C

Ber. (x H<sub>2</sub>O): C 65,56 H 7,70 N 5,09 Cl 12,90

Gef.: C 65,52 H 7,57 N 5,32 Cl 12,72

30

Beispiel 1535 2-[(N-(4-(Naphthyl-2-oxy)-butyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(Pyrrolidyl-3-methyl)-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(4-Brom-butyloxy)-naphthalin analog Beispiel 1.

40 Ausbeute: 30 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 133-136 °C

Ber.: C 67,02 H 6,92 N 5,21 Cl 14,86

Gef.: C 67,26 H 7,03 N 5,36 Cl 14,89

45

Beispiel 1650 2-[(N-(2-Methyl-naphthyl-1)-methyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(Pyrrolidyl-3-methyl)-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlormethyl-2-methyl-naphthalin analog Beispiel 1.

55 Ausbeute: 32,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 142-144 °C

Ber.: C 69,34 H 7,69 N 5,77 Cl 7,37

Gef.: C 69,59 H 7,63 N 5,72 Cl 7,89

Beispiel 175 2-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrobromid

Hergestellt aus 2-[N-(Pyrrolidyl-3-methyl)]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(2-Bromomethyl)-5-methyl-6-methoxy-naphthalin analog Beispiel 1.

10 Ausbeute: 19 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 230-232 ° C

Ber.: C 67,02 H 6,93 N 5,21 Br 14,86

Gef.: C 67,10 H 7,12 N 5,33 Br 15,01

15

Beispiel 1820 2-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(Pyrrolidyl-3-methyl)-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(2-Bromomethyl)-naphthalin analog Beispiel 1.

25 Ausbeute: 7,8 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 219-221 ° C

Ber. (x H<sub>2</sub>O): C 67,39 H 7,07 N 5,61 Cl 7,10

Gef.: C 67,21 H 7,23 N 5,57 Cl 7,63

30

Beispiel 1935 2-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(Pyrrolidyl-3-methyl)-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(2-Bromomethyl)-6-methoxy-naphthalin analog Beispiel 1.

40 Ausbeute: 39,2 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 224-226 ° C

Ber. (x H<sub>2</sub>O): C 65,84 H 7,05 N 5,29 Cl 7,05

Gef.: C 66,08 H 7,13 N 5,39 Cl 6,77

45

Beispiel 2050 2-[(N-(3-(Naphthyl-2)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-Chlormethyl-N-[3-(naphthyl-2)-propyl]-piperidin analog Beispiel 2.

55 Ausbeute: 40,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 185-187 ° C

Ber.: C 75,52 H 7,82 N 5,87 Cl 7,43

Gef.: C 75,39 H 7,85 N 5,82 Cl 7,52

Beispiel 215 2-[2-(N-(3-(Naphthyl-2-oxy)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-((Piperidyl-2)-ethyl)-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(3-Chlorpropoxy)-naphthalin analog Beispiel 1.

- 10 Ausbeute: 21,2 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 85-87 °C  
 Ber. (x H<sub>2</sub>O): C 66,59 H 6,89 N 5,17 Cl 6,53  
 Gef.: C 66,77 H 6,98 N 4,95 Cl 6,74

15

Beispiel 2220 2-[(N-(3-(Naphthyl-2-oxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(Naphthyl-2-oxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.

- 25 Ausbeute: 53 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 133-135 °C  
 Ber. (x H<sub>2</sub>O): C 68,30 H 6,87 N 5,31 Cl 13,44  
 Gef.: C 68,05 H 6,85 N 5,23 Cl 13,03

30

Beispiel 2335 2-[(N-(3-(Naphthyl-2-oxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(Naphthyl-2-oxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.

- 40 Ausbeute: 44,7 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 130-132 °C  
 Ber. (x H<sub>2</sub>O): C 63,62 H 6,62 N 5,11 Cl 12,95  
 Gef.: C 63,49 H 6,86 N 4,97 Cl 12,64

45

Beispiel 2450 2-[(N-((2-Methyl-naphthyl-1)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-((2-Methyl-naphthyl-1)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.

- 55 Ausbeute: 80,5 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 210-212 °C  
 Ber. (x H<sub>2</sub>O): C 65,05 H 7,53 N 5,23  
 Gef.: C 65,23 H 7,78 N 5,03

Beispiel 255 2-[2-(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(2-Bromethyl)-6-methoxy-naphthalin analog Beispiel 1.

10 Ausbeute: 27,6 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 112-117 °C

Ber. (x 1/2 H<sub>2</sub>O): C 67,74 H 6,82 N 5,26 Cl 6,65

Gef.: C 67,54 H 6,73 N 5,47 Cl 6,86

15

Beispiel 2620 2-[(N-(2-(Naphthyl-1)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Benzolsulfonsäure-2-ethyl-(naphthyl-1)-ester analog Beispiel 1.

25 Ausbeute: 26,9 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 220-225 °C

Ber.: C 67,89 H 7,27 N 5,46 Cl 6,91

Gef.: C 67,75 H 6,92 N 5,56 Cl 7,00

30

Beispiel 2735 2-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Benzolsulfonsäure-2-ethyl-(naphthyl-2)-ester analog Beispiel 1.

40 Ausbeute: 27,9 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 128-130 °C

Ber. (x H<sub>2</sub>O): C 67,66 H 6,69 N 5,63 Cl 7,13

Gef.: C 67,64 H 6,70 N 5,76 Cl 7,35

45

Beispiel 2850 2-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(2-Bromethyl)-5-methyl-6-methoxy-naphthalin analog Beispiel 1.

55 Ausbeute: 51,2 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 128-131 °C

Ber.: C 68,88 H 6,74 N 5,34 Cl 6,77

Gef.: C 68,90 H 6,61 N 5,30 Cl 7,05

Beispiel 295 2-[(N-((2-Methyl-naphthyl-1)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlormethyl-2-methylnaphthalin analog Beispiel 1.

10 Ausbeute: 57,9 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 212-214 °C

Ber. (x 2 H<sub>2</sub>O): C 67,63 H 7,63 N 5,44 Cl 6,88

Gef.: C 67,46 H 7,56 N 5,54 Cl 6,67

15

Beispiel 3020 2-[(N-(4-(Naphthyl-2-oxy)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(4-Brom-butoxy)-naphthalin analog Beispiel 1.

25 Ausbeute: 46,3 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 80-84 °C

Ber. (x H<sub>2</sub>O): C 66,83 H 7,41 N 5,03 Cl 6,36

Gef.: C 66,79 H 7,22 N 4,90 Cl 6,64

30

Beispiel 3135 2-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(2-Brom-ethyl)-6-methoxy-naphthalin analog Beispiel 1.

40 Ausbeute: 22,8 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 80-85 °C

Ber.: (x H<sub>2</sub>O x HCl x CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>): C 64,01 H 7,65 N 4,52 Cl 5,72

Gef.: C 64,26 H 7,70 N 4,62 Cl 5,49

45

Beispiel 3250 2-[3-(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-propyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

Hergestellt aus 2-[3-(Piperidyl-3)-propyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(2-Brom-ethyl)-6-methoxy-naphthalin analog Beispiel 1.

55 Ausbeute: 36,8 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 118-121 °C

Ber.: C 74,37 H 7,25 N 5,60

Gef.: C 74,60 H 7,43 N 5,65



Beispiel 335 2-[3-(N-(2-(Naphthyl-1)-ethyl)-piperidyl-3)-propyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[3-(Piperidyl-3)-propyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Benzolsulfonsäure-2-ethyl-(naphthyl-1)-ester analog Beispiel 1.

10 Ausbeute: 20,8 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 195-197 °C

Ber.: C 71,07 H 6,95 N 5,53 Cl 6,99

Gef.: C 71,30 H 6,95 N 5,65 Cl 6,80

15

Beispiel 3420 2-[2-(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(2-Brom-ethyl)-5-methyl-6-methoxy-naphthalin analog Beispiel 1.

25 Ausbeute: 33,6 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 95-100 °C

Ber. (x 1/2 H<sub>2</sub>O): C 68,38 H 7,52 N 4,98 Cl 6,30

Gef.: C 68,14 H 7,43 N 4,92 Cl 6,77

30

Beispiel 3535 2-[(N-(3-(Naphthyl-2-oxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und 3-Chlormethyl-N-[3-(naphthyl-2-oxy)-propyl]-piperidin analog Beispiel 2.

40 Ausbeute: 27,3 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 104-106 °C

Ber. (x H<sub>2</sub>O): C 66,09 H 6,69 N 5,31 Cl 6,72

Gef.: C 66,19 H 6,34 N 5,24 Cl 7,22

45

Beispiel 3650 2-[(N-(3-(Naphthyl-2-oxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-Chlormethyl-N-[3-(naphthyl-2-oxy)-propyl]-piperidin analog Beispiel 2.

55 Ausbeute: 28,6 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 191-193 °C

Ber. (x H<sub>2</sub>O): C 66,34 H 7,23 N 5,15 Cl 6,53

Gef.: C 66,59 H 7,19 N 5,03 Cl 6,85

Beispiel 375 2-[(N-(3-(Naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(3-Chlorpropoxy)-naphthalin analog Beispiel 1.

10 Ausbeute: 16,1 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 86-88 °C

Ber. (x H<sub>2</sub>O): C 66,83 H 7,42 N 5,03 Cl 6,36

Gef.: C 66,90 H 7,40 N 5,26 Cl 6,87

15

Beispiel 3820 2-[(N-(3-(Naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-Chlormethyl-N-[3-(naphthyl-2-oxy)-propyl]-hexahydro-azepin analog Beispiel 2.

25 Ausbeute: 22,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 191-193 °C

Ber.: C 73,42 H 7,75 N 5,52 Cl 6,99

Gef.: C 73,37 H 7,67 N 5,52 Cl 7,12

30

Beispiel 3935 2-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.

40

Ausbeute: 77,6 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 170-172 °C

Ber. (x H<sub>2</sub>O): C 64,96 H 7,49 N 4,73 Cl 11,98

Gef.: C 65,11 H 7,62 N 4,95 Cl 11,84

45

Beispiel 40

50

2-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

Hergestellt aus 2-[(Hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(2-Brom-ethyl)-5-methyl-6-methoxy-naphthalin analog Beispiel 1.

55

Ausbeute: 43,5 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 125-127 ° C  
 Ber.: C 74,39 H 7,80 N 5,42  
 Gef.: C 74,31 H 7,82 N 5,35

5

Beispiel 41

10

2-[(N-(2-Methyl-naphthyl-1)-methyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin  
 15 und 1-Chlormethyl-2-methyl-naphthalin analog Beispiel 1.  
 Ausbeute: 67,5 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 128-130 ° C  
 Ber. (x 2 H<sub>2</sub>O): C 66,10 H 7,58 N 5,13 Cl 6,50  
 Gef.: C 66,24 H 7,44 N 5,23 Cl 6,85

20

Beispiel 42

25

2-[(N-(4-(Naphthyl-2-oxo)-butyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin  
 30 und 2-(4-Brom-butyloxy)-naphthalin analog Beispiel 1.  
 Ausbeute: 26 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 192-194 ° C  
 Ber.: C 69,22 H 7,80 N 5,04 Cl 6,38  
 Gef.: C 70,01 H 7,70 N 5,15 Cl 6,48

35

Beispiel 43

40

2-[(N-(2-(Naphthyl-1)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochino-  
 45 lin und 2-(2-Benzolsulfonyloxy-ethyl)-naphthalin analog Beispiel 1.  
 Ausbeute: 15,4 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 236-238 ° C  
 Ber. (x 1/2 H<sub>2</sub>O): C 69,40 H 8,82 N 5,58 Cl 7,06  
 Gef.: C 69,07 H 6,74 N 6,13 Cl 7,29

50

Beispiel 44

55

2-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrobromid

Hergestellt aus 2-[(Hexahydro-azepinyl 3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(2-Brom-ethyl)-naphthalin analog Beispiel 1.

Schmelzpunkt: 100-102 °C

Ausbeute: 31,6 % der Theorie,

Ber.: C 64,80 H 6,18 N 5,21 Br 14,86

Gef.: C 65,02 H 6,07 N 5,39 Br 14,78

Beispiel 452-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(2-Brom-ethyl)-6-methoxy-naphthalin analog Beispiel 1.

Ausbeute: 34,1 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 147-149 °C

Ber. (x H<sub>2</sub>O): C 68,62 H 7,10 N 5,33 Cl 6,75

Gef.: C 68,88 H 6,98 N 5,41 Cl 6,78

Beispiel 462-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(2-Bromethyl)-5-methyl-6-methoxy-naphthalin analog Beispiel 1.

Ausbeute: 36,1 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 112-114 °C

Ber. (x H<sub>2</sub>O): C 67,07 H 7,08 N 5,04 Cl 6,38

Gef.: C 67,13 H 7,15 N 4,97 Cl 6,56

Beispiel 472-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.

Ausbeute: 88,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 189-191 °C

Ber.: C 59,44 H 7,76 N 5,13 Cl 12,99

Gef.: C 59,55 H 7,99 N 5,12 Cl 12,61

Beispiel 48

2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.

Ausbeute: 92,8 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 175-176 °C

Ber.: C 60,66 H 7,35 N 5,33 Cl 13,49

Gef.: C 60,58 H 7,56 N 5,32 Cl 13,22

Beispiel 492-[(N-(3-(3-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(3-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.

Ausbeute: 96,6 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 178-181 °C

Ber.: C 59,08 H 7,62 N 5,30 Cl 14,31

Gef.: C 58,90 H 7,50 N 5,40 Cl 14,15

Beispiel 502-[(N-(3-(3-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(3-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.

Ausbeute: 94,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 169-171 °C

Ber.: C 57,03 H 7,36 N 5,11 Cl 13,86

Gef.: C 56,91 H 7,26 N 5,15 Cl 13,68

Beispiel 512-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.

Ausbeute: 91,3 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 140-142 °C

Ber.: C 62,00 H 8,34 N 5,27 Cl 13,44

Gef.: C 61,85 H 8,27 N 5,31 Cl 13,33

Beispiel 52

2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.

Ausbeute: 88,3 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 170-172 °C

Ber.: C 63,14 H 8,24 N 5,65 Cl 14,31

Gef.: C 63,09 H 8,33 N 5,82 Cl 14,02

Beispiel 532-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.

Ausbeute: 93,3 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 150-154 °C

Ber.: C 60,01 H 7,34 N 5,39 Cl 13,64

Gef.: C 59,96 H 7,41 N 5,25 Cl 13,43

Beispiel 542-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.

Ausbeute: 95,3 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 182-185 °C

Ber.: C 61,05 H 7,09 N 5,48 Cl 13,86

Gef.: C 61,10 H 6,95 N 5,68 Cl 13,55

Beispiel 552-[2-(N-(3-(3,4-Methylenedioxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-3-(3,4-methylenedioxy-phenoxy)-propan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 35,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 97-100 °C

Ber.: C 59,09 H 7,28 N 4,62 Cl 6,65

Gef.: C 58,97 H 7,36 N 4,66 Cl 6,52

Beispiel 56

2-[2-(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Brom-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 35,9 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 103-105 °C

Ber.: C 62,60 H 7,79 N 5,21 Cl 6,83

Gef.: C 62,41 H 7,82 N 5,09 Cl 7,19

10

Beispiel 57

15

2-[3-(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[3-(Piperidyl-3)-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Brom-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 32,6 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 102-106 °C

Ber.: C 63,20 H 7,86 N 5,08 Cl 6,43

Gef.: C 63,39 H 7,90 N 4,86 Cl 6,13

25

Beispiel 58

30

2-[3-(N-(3-(3,4-Methylenedioxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinhydrochlorid

Hergestellt aus 2-[3-(Piperidyl-3)-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-3-(3,4-methylenedioxy-phenoxy)-propan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 29,7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 97-100 °C

Ber.: C 61,63 H 7,31 N 4,96 Cl 6,47

Gef.: C 61,94 H 7,46 N 5,16 Cl 6,48

40

Beispiel 59

45

2-[(N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(Piperidyl-3-methyl)-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3,4-Dimethoxy-benzylbromid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 53,3 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 127-132 °C

Ber.: C 63,58 H 7,18 N 5,70 Cl 7,22

Gef.: C 63,30 H 7,22 N 5,52 Cl 7,14

55

Beispiel 60

2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenyl)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(Piperidyl-3-methyl)-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Brom-3-(4-methoxyphenyl)-propan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 42 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 229-231 °C

Ber.: C 66,31 H 7,63 N 5,73 Cl 7,25

Gef.: C 66,27 H 7,64 N 5,65 Cl 7,33

Beispiel 612-[2-(N-(3-(3-Methyl-phenoxy)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-3-(3-methylphenoxy)-propan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 52,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 142-144 °C

Ber.: C 66,85 H 7,81 N 5,57 Cl 7,05

Gef.: C 66,73 H 7,68 N 5,53 Cl 6,94

Beispiel 622-[2-(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Brom-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 47,3 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 150-155 °C

Ber.: C 64,72 H 7,68 N 5,39 Cl 6,82

Gef.: C 64,40 H 7,83 N 5,27 Cl 6,90

Beispiel 632-[2-(N-(3-Benzoyloxy-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-3-benzoyloxypropan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 56,3 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 116-120 °C

Ber.: C 66,85 H 7,81 N 5,57 Cl 7,05

Gef.: C 66,60 H 7,75 N 5,25 Cl 7,25

Beispiel 64



2-[2-(N-(4-(4-Methoxy-phenyl)-butyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Brom-4-(4-methoxyphenyl)-butan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 42,8 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 107-112 °C

Ber.: C 67,36 H 7,99 N 5,42 Cl 6,86

Gef.: C 67,16 H 8,05 N 5,35 Cl 7,34

Beispiel 652-[2-(N-(3-(3,5-Dimethoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-3-(3,5-dimethoxy-phenoxy)-propan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 56,3 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 127-132 °C

Ber.: C 61,41 H 7,64 N 5,10 Cl 6,46

Gef.: C 61,56 H 7,65 N 5,28 Cl 6,89

Beispiel 662-[2-(N-(3-(3,4-Methylenedioxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-3-(3,4-methylenedioxy-phenoxy)-propan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 49 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 118-120 °C

Ber.: C 63,09 H 7,00 N 5,26 Cl 6,65

Gef.: C 62,90 H 7,04 N 5,46 Cl 6,79

Beispiel 672-[(N-(3-(3,5-Dimethoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-3-(3,5-dimethoxy-phenoxy)-propan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 37,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 98-102 °C

Ber.: C 62,85 H 7,35 N 5,24 Cl 6,63

Gef.: C 62,81 H 7,41 N 5,10 Cl 6,75

Beispiel 68

2-[(N-(3-(3,4-Methylenedioxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-2)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-  
 3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-propan analog Beispiel 1.  
 Ausbeute: 50 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 236-238 °C  
 Ber.: C 64,46 H 7,01 N 5,57 Cl 7,04  
 Gef.: C 64,30 H 6,97 N 5,59 Cl 7,08

10

Beispiel 69

15

2-[(N-(3-(3,4-Methylenedioxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-2)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-  
 3-(3,4-methylenedioxy-phenoxy)-propan analog Beispiel 1.  
 Ausbeute: 46,2 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 149-153 °C  
 Ber.: C 60,38 H 6,94 N 5,21 Cl 6,60  
 Gef.: C 60,30 H 6,93 N 5,29 Cl 6,37

25

Beispiel 70

30

2-[(N-(3-(2,6-Dimethyl-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-  
 3-(2,6-dimethylphenoxy)-propan analog Beispiel 1.  
 Ausbeute: 53,3 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 131-135 °C  
 Ber.: C 66,85 H 7,81 N 5,57 Cl 7,05  
 Gef.: C 66,88 H 7,95 N 5,59 Cl 6,85

40

Beispiel 71

45

2-[(N-(4-(2,4-Dichlor-phenoxy)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-  
 4-(2,4-dichlor-phenoxy)-butan analog Beispiel 1.  
 Ausbeute: 54,1 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 125-128 °C  
 Ber.: C 58,12 H 6,32 N 5,02 Cl 19,06  
 Gef.: C 58,21 H 6,38 N 5,08 Cl 18,85

55

Beispiel 72

2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Brom-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 57,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 118-121 °C

Ber.: C 64,21 H 7,38 N 5,55

Gef.: C 64,18 H 7,36 N 5,19

Beispiel 732-[(N-(3-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-3-(3,4-dimethoxy-phenoxy)-propan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 62,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 112-115 °C

Ber.: C 60,80 H 7,47 N 5,24

Gef.: C 60,65 H 7,69 N 5,27

Beispiel 742-[(N-(3-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-3-(3,4-dimethoxy-phenoxy)-propan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 97-100 °C

Ber.: C 60,38 H 6,94 N 5,40 Cl 6,60

Gef.: C 60,20 H 6,97 N 5,21 Cl 6,83

Beispiel 752-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-2-(4-methoxyphenyl)-ethan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 71,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 195-197 °C

Ber.: C 62,94 H 6,97 N 5,87 Cl 7,73

Gef.: C 62,90 H 6,98 N 5,68 Cl 8,04

Beispiel 76

2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Brom-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 41,9 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 132-134 °C

Ber.: C 63,57 H 8,10 N 5,49 Cl 6,95

Gef.: C 63,70 H 8,26 N 5,45 Cl 7,13

Beispiel 772-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-3-(4-methoxy-phenoxy)-propan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 57,8 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 144-146 °C

Ber.: C 68,55 H 7,88 N 5,92 Cl 7,49

Gef.: C 68,45 H 7,80 N 6,11 Cl 7,33

Beispiel 782-[(N-(3-(3-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-3-(3-methoxy-phenoxy)-propan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 32,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 142-145 °C

Ber.: C 60,58 H 6,95 N 5,52 Cl 6,99

Gef.: C 60,42 H 6,92 N 5,50 Cl 7,18

Beispiel 792-[(N-(3-(3-Methyl-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-(3-Methyl-phenoxy)-1-chlor-propan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 31,6 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 178-180 °C

Ber.: C 63,59 H 6,97 N 5,70 Cl 7,22

Gef.: C 63,59 H 6,92 N 5,86 Cl 7,50

Beispiel 80

2-[(N-(3-(4-Methoxy-N-methyl-phenylamino)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-3-(4-methoxy-N-methyl-phenylamino)-propan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 52,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 180-183 °C

Ber.: C 60,64 H 7,45 N 7,58 Cl 12,79

Gef.: C 60,50 H 7,35 N 7,56 Cl 12,87

10

Beispiel 81

15

2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-3-benzolsulfonyloxymethyl-pyrrolidin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 84,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 142-144 °C

Ber.: C 63,60 H 7,18 N 5,71 Cl 7,22

Gef.: C 63,75 H 7,12 N 5,64 Cl 7,32

25

Beispiel 82

30

2-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)-N-(6-methoxy-naphthyl-2-oxy)-pyrrolidin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 47 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 142-144 °C

Ber.: C 71,41 H 7,19 N 5,55

Gef.: C 71,14 H 7,16 N 5,53

40

Beispiel 83

45

2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.

Ausbeute: 90,9 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 248-250 °C

Ber.: C 60,81 H 7,46 N 5,46 Cl 13,81

Gef.: C 60,79 H 7,61 N 5,48 Cl 13,84

55

Beispiel 84

2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und N-[3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl]-3-benzolsulfonyloxymethyl-pyrrolidin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 60,6 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 118-121 °C

Ber.: C 68,03 H 7,69 N 6,10 Cl 7,72

Gef.: C 67,90 H 7,71 N 6,04 Cl 7,90

Beispiel 852-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-ethyl]-3-benzolsulfonyloxymethyl-pyrrolidin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 56,7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 116-118 °C

Ber.: C 63,60 H 7,19 N 5,71 Cl 7,22

Gef.: C 63,82 H 7,32 N 5,60 Cl 7,66

Beispiel 862-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.

Ausbeute: 90,9 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 243-246 °C

Ber.: C 64,85 H 7,95 N 5,82 Cl 14,73

Gef.: C 64,88 H 7,92 N 5,63 Cl 14,80

Beispiel 872-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.

Ausbeute 92,9 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 240-242 °C

Ber.: C 60,81 H 7,46 N 5,46 Cl 13,81

Gef.: C 60,64 H 7,61 N 5,31 Cl 13,50

Beispiel 88

2-[(N-(3-Pyridyl-4)-propyl)-pyrrolidyl-3]-methyl]-5,6-dimethyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-dihydrochlorid-semihydrat

Hergestellt aus 2-[(N-(3-Pyridyl-4)-propyl)-pyrrolidyl-3]-methyl]-5,6-dimethyl-phthalimid und Zink/Eisessig  
 5 analog Beispiel 4.  
 Ausbeute: 65 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 119-122 °C  
 Ber.: C 62,02 H 7,24 N 9,43 Cl 15,92  
 Gef.: C 62,25 H 7,47 N 9,39 Cl 15,90

10

Beispiel 89

15

2-[3-(N-(3-Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3]-propyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-dihydrochlorid-monohydrat

Hergestellt aus 2-[3-(N-(3-Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3]-propyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid und  
 20 Zink/Eisessig analog Beispiel 4.  
 Ausbeute: 72 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 118-121 °C  
 Ber.: C 59,08 H 7,43 N 7,95 Cl 13,41  
 Gef.: C 59,02 H 7,23 N 7,12 Cl 13,27

25

Beispiel 90

30

2-[(N-(3-Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3]-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-dihydrochlorid-monohydrat

Hergestellt aus 2-[(N-(3-Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3]-methyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid und  
 35 Zink/Eisessig analog Beispiel 4.  
 Ausbeute: 42 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 91-96 °C  
 Ber.: C 59,08 H 7,43 N 7,95 Cl 13,41  
 Gef.: C 59,02 H 7,23 N 7,12 Cl 13,27

40

Beispiel 91

45

2-[(N-(2-(6,7-Dimethoxy-isochinoly-4)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol

Hergestellt aus 2-[(N-(2-(6,7-Dimethoxy-isochinoly-4)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid und Zink/Eisessig analog Beispiel 4.  
 50 Ausbeute: 64 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 85-88 °C  
 Ber.: C 65,39 H 7,19 N 7,88  
 Gef.: C 65,16 H 7,27 N 7,53

55

Beispiel 92

2-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-5,6-dimethyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol

Hergestellt aus 2-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-5,6-dimethyl-phthallimid und Zink/Eisessig analog Beispiel 4.

- 5 Ausbeute: 73 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 103-104 °C  
 Ber.: C 76,68 H 8,49 N 10,73  
 Gef.: C 76,57 H 8,54 N 10,60

10

Beispiel 9315 2-[(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-isoindol-trihydrochlorid-semihydrat

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.

- Ausbeute: 68 % der Theorie,  
 20 Schmelzbereich: 118-127 °C (amorph)  
 Ber.: C 59,03 H 7,54 N 8,98 Cl 22,73  
 Gef.: C 58,93 H 7,48 N 8,84 Cl 22,92

25 Beispiel 9430 2-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-isoindol

Hergestellt aus 2-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-5,6-dimethyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.

- Ausbeute: 70 % der Theorie,  
 Schmelzbereich: 135-148 °C (amorph)  
 35 Ber.: C 54,59 H 8,24 N 7,63 Cl 19,33  
 Gef.: C 54,48 H 8,26 N 7,51 Cl 19,60

40 Beispiel 9545 2-[(N-(1-(Pyridyl-4)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-isoindol-trihydrochlorid-trihydrat

Hergestellt aus 2-[(N-(1-(Pyridyl-4)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid und Lithiumaluminiumhydrid in Ether analog Beispiel 3.

- Ausbeute: 68 % der Theorie,  
 Schmelzbereich: 176-189 °C (amorph)  
 Ber.: C 49,76 H 7,21 N 7,91 Cl 20,03  
 50 Gef.: C 49,93 H 7,12 N 8,00 Cl 20,44

Beispiel 96

55



2-[(N-(2-(6,7-Dimethoxy-isochinoly-4)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-isindol-dihydrochlorid-semihydrat

Hergestellt aus 2-[(N-(2-(6,7-Dimethoxy-isochinoly-4)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethyl-1-oxo-1,3-dihydroisindol und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.

Ausbeute: 22,7 % der Theorie,

Schmelzbereich: 222-236 ° C (amorph)

Ber.: C 62,22 H 7,20 N 7,50 Cl 15,83

Gef.: C 62,01 H 7,64 N 7,08 Cl 15,79

Beispiel 972-[(N-(1-(Pyridyl-4)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-methylendioxy-1,3-dihydro-isindol-trihydrochlorid-semihydrat

Hergestellt aus 2-[(N-(1-(Pyridyl-4)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-methylendioxy-phthalimid und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.

Ausbeute: 55 % der Theorie,

Schmelzbereich: 215-225 ° C (amorph)

Ber.: C 53,68 H 6,22 N 8,94 Cl 22,63

Gef.: C 53,60 H 6,45 N 8,65 Cl 22,28

Beispiel 982-[(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-trihydrochlorid-monohydrat

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 254-256 ° C

Ber.: C 58,71 H 7,80 N 8,56 Cl 21,66

Gef.: C 58,53 H 7,72 N 8,25 Cl 21,53

Beispiel 992-[(N-(1-(Pyridyl-4)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-trihydrochlorid-dihydrat

Hergestellt aus 2-[(N-(1-(Pyridyl 4)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.

Ausbeute 63 % der Theorie,

Schmelzbereich: 158-169 ° C (amorph)

Ber.: C 52,42 H 7,27 N 7,97 Cl 20,18

Gef.: C 52,55 H 7,49 N 7,57 Cl 20,25

Beispiel 100

2-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-trihydrochlorid-trihydrat

Hergestellt -aus 2-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3-4-  
 5 tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.  
 Ausbeute: 90 % der Theorie,  
 Schmelzbereich: 108-119 °C (amorph)  
 Ber.: C 52,58 H 7,41 N 7,36 Cl 18,62  
 Gef.: C 52,56 H 7,25 N 7,38 Cl 19,49

Beispiel 1012-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid-monohydrat

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3-4-  
 20 tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.  
 Ausbeute: 72 % der Theorie,  
 Schmelzbereich: 126-138 °C (amorph)  
 Ber.: C 59,50 H 7,28 N 8,67 Cl 14,64  
 Gef.: C 59,57 H 7,29 N 8,49 Cl 14,51

Beispiel 1022-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-trihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3-4-tetrahydro-  
 isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.  
 35 Ausbeute: 59 % der Theorie,  
 Schmelzbereich: 138-154 °C (amorph)  
 Ber.: C 61,66 H 7,86 N 8,62 Cl 21,84  
 Gef.: C 61,53 H 8,00 N 8,64 Cl 21,35

Beispiel 1032-[(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid-monohydrat

Hergestellt aus 6,7-Dimethyl-1-oxo-1,2,3-4-tetrahydro-isochinolin und 3-Chlormethyl-N-[3-(pyridyl-4)-  
 propyl]-pyrrolidin analog Beispiel 2.  
 50 Ausbeute: 39 % der Theorie,  
 Schmelzbereich: 74-86 °C (amorph)  
 Ber.: C 61,53 H 7,53 N 8,97 Cl 15,13  
 Gef.: C 61,42 H 7,62 N 8,83 Cl 15,05

Beispiel 104

2-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid-monohydrat

Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-Benzolsulfonsäure-N-[3-(pyridyl-3)-propyl]-piperidyl-3)-methylester in Dimethylsulfoxid mit Kalium-tert.butylat analog Beispiel 2.  
 Ausbeute: 45 % der Theorie,  
 Schmelzbereich: 140-148 °C (amorph)  
 Ber. (x 2 HCl x H<sub>2</sub>O): C 58,36 H 7,25 N 8,16 Cl 13,78  
 Gef.: C 58,35 H 7,32 N 8,04 Cl 13,65

10

Beispiel 105

15

2-[3-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-3)-propyl]  
dihydrochlorid-dihydrat

6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-

Hergestellt aus 2-[3-(Piperidyl-3)-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 4-(3-Chlorpropyl)-pyridin analog Beispiel 1.  
 Ausbeute: 48 % der Theorie,  
 Schmelzbereich: 85-96 °C (amorph)  
 Ber.: C 57,84 H 7,73 N 7,49 Cl 12,65  
 Gef.: C 57,71 H 7,91 N 7,35 Cl 13,04

25

Beispiel 106

30

2-[3-(N-(2-(6,7-Dimethoxy-isochinoly-4)-ethyl)-piperidyl-3)-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid-monohydrat

Hergestellt aus 2-[3-(Pyridyl-3)-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 4-(2-Chlorethyl)-6,7-dimethoxy-isochinolin analog Beispiel 1.  
 Ausbeute: 34 % der Theorie,  
 Schmelzbereich: 162-171 °C (amorph)  
 Ber.: C 60,17 H 7,10 N 6,57 Cl 11,10  
 Gef.: C 59,85 H 7,00 N 6,86 Cl 11,04

40

Beispiel 107

45

2-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-Chlormethyl-N-[3-(pyridyl-3)-propyl]-piperidin analog Beispiel 2.  
 Ausbeute: 60 % der Theorie,  
 Schmelzbereich: 194-196 °C (amorph)  
 Ber.: C 64,92 H 6,81 N 9,46 Cl 7,98  
 Gef.: C 64,91 H 6,95 N 9,67 Cl 7,80

55

Beispiel 108

2-[(N-(1-(Pyridyl-4)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid-monohydrat

Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin in Dimethylsulfoxid mit Kalium-  
 5 tert.butylat und 3-Chlormethyl-N-[1-(pyridyl-4)-methyl]-piperidin analog Beispiel 2.  
 Ausbeute: 41 % der Theorie,  
 Schmelzbereich: 142-158 ° C (amorph)  
 Ber.: C 56,78 H 6,83 N 8,63 Cl 14,58  
 Gef.: C 56,45 H 6,59 N 8,66 Cl 14,62

10

Beispiel 109

15

2-[(N-(2-(6,7-Dimethoxy-isochinoly-4)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin in Dimethylsulfoxid mit Kalium-  
 20 tert.butylat und 3-Chlormethyl-N-[2-(6,7-dimethoxy-isochinoly-4)-ethyl]-piperidin analog Beispiel 2.  
 Ausbeute: 62 % der Theorie,  
 Schmelzbereich: 148-162 ° C (amorph)  
 Ber.: C 64,27 H 7,01 N 7,49 Cl 12,65  
 Gef.: C 64,11 H 7,20 N 7,59 Cl 12,89

25

Beispiel 110

30

2-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid-dihydrat

Hergestellt aus 6,7-Methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(2-Chlorethyl)-N-[3-  
 35 (pyridyl-4)-propyl]-piperidin analog Beispiel 2.  
 Schmelzbereich: 115-128 ° C (amorph)  
 Ber.: C 56,59 H 7,03 N 7,92 Cl 13,37  
 Gef.: C 56,61 H 6,90 N 7,84 Cl 13,41

40

Beispiel 111

45 2-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid-dihydrat

Hergestellt aus 6,7-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin in Dimethylsulfoxid mit Kalium-  
 50 tert.butylat und 3-Chlormethyl-N-[3-(pyridyl-3)-propyl]-piperidin analog Beispiel 2.  
 Ausbeute: 62 % der Theorie,  
 Schmelzbereich: 118-127 ° C (amorph)  
 Ber.: C 60,00 H 7,85 N 8,39 Cl 14,16  
 Gef.: C 60,24 H 8,07 N 8,36 Cl 14,62

55

Beispiel 112

2-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und 3-Chlormethyl-N-[3-(pyridyl-3)-propyl]-pyrrolidin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 26 % der Theorie,

Schmelzbereich: 102-113 °C (amorph)

Ber.: C 59,22 H 6,27 N 9,01 Cl 15,20

Gef.: C 59,27 H 6,49 N 8,92 Cl 14,48

Beispiel 1132-[(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 7,8-Methylenedioxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin und 3-Chlormethyl-N-[3-(pyridyl-4)-propyl]-pyrrolidin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

Schmelzbereich: 132-141 °C (amorph)

Ber.: C 60,25 H 6,11 N 8,78 Cl 14,82

Gef.: C 60,00 H 6,40 N 8,52 Cl 14,56

Beispiel 1142-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperid-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-dihydrat

Hergestellt aus 7,8-Dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin und 3-Chlormethyl-N-[3-(pyridyl-3)-propyl]-piperidin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 67 % der Theorie,

Schmelzbereich: 128-134 °C (amorph)

Ber.: C 57,34 H 7,21 N 7,71 Cl 13,02

Gef.: C 57,80 H 7,37 N 7,92 Cl 13,06

Beispiel 1153-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-dihydrat

Hergestellt aus 7,8-Dimethyl-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin und 3-Chlormethyl-N-[3-(pyridyl-3)-propyl]-piperidin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 94 % der Theorie,

Schmelzbereich: 77-86 °C (amorph)

Ber.: C 60,92 H 7,67 N 8,19 Cl 13,83

Gef.: C 60,75 H 7,80 N 8,37 Cl 13,72

Beispiel 116

3-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 7,8-Dimethyl-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin und 2-(2-Chlorethyl)-N-[3-(pyridyl-4)-propyl]-piperidin analog Beispiel 2.  
 Ausbeute: 94 % der Theorie,  
 Schmelzbereich: 118-130 ° C (amorph)  
 Ber.: C 66,11 H 7,60 N 8,56 Cl 14,45  
 Gef.: C 65,92 H 7,86 N 8,33 Cl 14,09

Beispiel 1173-[(N-(2-(6,7-Dimethoxy-isochinoly-4)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-monohydrat

Hergestellt aus 7,8-Dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin und 3-Chlormethyl-N-[2-(6,7-dimethoxy-isochinoly-4)-ethyl]-piperidin analog Beispiel 2.  
 Ausbeute: 69 % der Theorie,  
 Schmelzbereich: 85-96 ° C (amorph)  
 Ber.: C 67,73 H 7,15 N 7,64  
 Gef.: C 67,96 H 7,19 N 7,75

Beispiel 1183-[3-(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-propyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-monohydrat

Hergestellt aus 7,8-Dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin und 3-(3-Chlorpropyl)-N-[3-(pyridyl-3)-propyl]-piperidin analog Beispiel 2.  
 Ausbeute: 72 % der Theorie,  
 Schmelzbereich: 94-106 ° C (amorph)  
 Ber.: C 60,64 H 7,45 N 7,57 Cl 12,78  
 Gef.: C 60,80 H 7,44 N 7,46 Cl 12,59

Beispiel 1193-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-dihydrat

Hergestellt aus 7,8-Methylenedioxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin und 2-(2-Chlorethyl)-N-[3-(pyridyl-4)-propyl]-piperidin in Dimethylsulfoxid und Kalium-tert.butylat analog Beispiel 2.  
 Ausbeute: 67 % der Theorie,  
 Schmelzbereich: 148-161 ° C (amorph)  
 Ber.: C 57,56 H 6,87 N 7,74 Cl 13,07  
 Gef.: C 57,72 H 7,03 N 7,61 Cl 13,62

Beispiel 120

3-[(N-(1-(Pyridyl-4)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-monohydrat

Hergestellt aus 7,8-Dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin und 3-Chlormethyl-N-[1-(pyridyl-4)-methyl]-piperidin in Dimethylsulfoxid und Kalium-tert.butylat analog Beispiel 2.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

Schmelzbereich: 113-127 ° C (amorph)

Ber.: C 61,79 H 7,13 N 9,01 Cl 15,20

Gef.: C 61,55 H 7,32 N 9,04 Cl 15,11

Beispiel 1213-[(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-monohydrat

Hergestellt aus 3-[(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3H-benzazepin und 10%iger Palladium/Kohle und einem Wasserstoffdruck von 5 bar bei Raumtemperatur analog Beispiel 5.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

Schmelzbereich: 95-106 ° C (amorph)

Ber.: C 57,83 H 6,67 N 8,43 Cl 14,22

Gef.: C 57,67 H 6,82 N 8,27 Cl 14,05

Beispiel 1223-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-semihydrat

Hergestellt aus 3-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin und 10%iger Palladium/Kohle und einem Wasserstoffdruck von 5 bar bei 80 ° C analog Beispiel 5.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 236-238 ° C

Ber.: C 64,65 H 8,04 N 8,37 Cl 14,14

Gef.: C 64,91 H 8,02 N 8,25 Cl 13,92

Beispiel 1233-[3-(N-(2-(2-Methyl-pyridyl-6)-ethyl)-piperidyl-3)-propyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-monohydrat

Hergestellt aus 3-[3-(Piperidyl-3)-propyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-Benzolsulfonsäure-(6-methyl-pyridyl 2)-ethylester in Dimethylsulfoxid mit Kaliumcarbonat bei 120 ° C analog Beispiel 1.

Ausbeute: 29 % der Theorie,

Schmelzbereich: 105-113 ° C (amorph)

Ber.: C 60,42 H 7,78 N 7,55

Gef.: C 60,68 H 7,50 N 7,42

Beispiel 1245 3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-  
dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin durch Hydrierung bei 5 bar Wasserstoffdruck in Ethanol mit 10%iger Palladium/Kohle bei 70 °C analog Beispiel 5.

10 Ausbeute 52 % der Theorie,

Schmelzbereich: 113-122 °C (amorph)

Ber.: C 61,17 H 7,30 N 8,23

Gef.: C 61,31 H 7,50 N 8,28

15

Beispiel 125

20

3-[(N-(2-(6,7-Dimethoxy-isochinoly-4)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-  
3-benzazepin x 1/2 H<sub>2</sub>O

Hergestellt aus 3-[(N-(2-(6,7-Dimethoxy-isochinoly-4)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin durch Hydrierung bei 5 bar Wasserstoffdruck mit 10%iger Palladium/Kohle in Ethanol bei 70 °C analog Beispiel 5.

25 Ausbeute: 50 % der Theorie,

Schmelzbereich: 82-86 °C (amorph)

Ber.: C 66,40 H 7,55 N 7,48

30 Gef.: C 66,26 H 7,50 N 7,59

Beispiel 126

35

3-[3-(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-propyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-  
dihydro-chlorid-dihydrat

40 Hergestellt aus 3-[3-(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-propyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin durch Hydrierung bei 5 bar Wasserstoffdruck mit 10%iger Palladium/Kohle in Ethanol bei 70 °C analog Beispiel 5.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

Schmelzbereich: 106-115 °C (amorph)

45 Ber.: C 58,53 H 7,89 N 7,31 Cl 12,34

Gef.: C 58,46 H 7,61 N 7,14 Cl 12,57

Beispiel 127

50

3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-  
benzazepin-dihydro-chlorid-monohydrat

55

Hergestellt aus 3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin bei 5 bar Wasserstoffdruck mit 10%iger Palladium/Kohle in Ethanol bei 80 °C analog Beispiel 5.



Ausbeute: 81 % der Theorie,  
 Schmelzbereich: 126-138 ° C (amorph)  
 Ber.: C 58,58 H 6,88 N 8,19 Cl 13,83  
 Gef.: C 58,43 H 7,00 N 7,85 Cl 13,71

5

Beispiel 128

10

3-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-dihydro-chlorid-monohydrat

Hergestellt aus 3-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin bei 5 bar Wasserstoffdruck mit 10%iger Palladium/Kohle in Ethanol bei 80 ° C analog Beispiel 5.

Ausbeute: 74 % der Theorie,  
 Schmelzbereich: 132-146 ° C (amorph)  
 Ber.: C 59,31 H 7,08 N 7,98 Cl 13,46  
 20 Gef.: C 59,18 H 7,41 N 7,80 Cl 13,25

Beispiel 129

25

3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin und 5 bar Wasserstoffdruck mit 10%iger Palladium/Kohle in Ethanol bei 80 ° C analog Beispiel 5.

Ausbeute: 54 % der Theorie,  
 Schmelzbereich: 92-105 ° C (amorph)  
 Ber.: C 62,90 H 7,92 N 8,46 Cl 14,28  
 35 Gef.: C 63,19 H 7,90 N 8,45 Cl 14,30

Beispiel 130

40

3-[(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-trihydrochlorid-monohydrat

Hergestellt aus 3-[(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.

Ausbeute: 73 % der Theorie,  
 Schmelzbereich: 96-108 ° C (amorph)  
 Ber.: C 55,33 H 6,97 N 8,06 Cl 20,42  
 50 Gef.: C 55,06 H 7,28 N 7,77 Cl 20,07

Beispiel 131

55

3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 208-210 °C

Ber.: C 62,89 H 7,91 N 8,46 Cl 14,28

Gef.: C 62,70 H 7,53 N 8,22 Cl 14,50

Beispiel 1323-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-trihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

Schmelzbereich: 123-136 °C (amorph)

Ber.: C 58,81 H 7,21 N 7,91 Cl 20,00

Gef.: C 58,51 H 7,41 N 7,92 Cl 19,86

Beispiel 1333-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-trihydrochlorid-semihydrat

Hergestellt aus 3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

Schmelzbereich: 126-138 °C (amorph)

Ber.: C 57,09 H 7,10 N 7,99 Cl 20,22

Gef.: C 57,05 H 7,32 N 8,05 Cl 20,37

Beispiel 1343-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-trihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 180-182 °C

Ber.: C 62,96 H 8,22 N 8,16 Cl 20,65

Gef.: C 63,00 H 8,29 N 8,16 Cl 20,34

Beispiel 135

3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-trihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.

Ausbeute: 81 % der Theorie,

Schmelzbereich: 184-196 ° C (amorph)

Ber.: C 60,17 H 8,16 N 8,10 Cl 20,49

Gef.: C 60,28 H 8,25 N 8,00 Cl 20,39

10

Beispiel 136

15

3-[2-(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethylbromid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 20 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 158-160 ° C

Ber.: C 69,48 H 7,47 N 5,06 Cl 6,41

Gef.: C 69,40 H 7,56 N 5,17 Cl 6,62

25

Beispiel 137

30

3-[2-(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethylbromid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 28 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 140-143 ° C

Ber.: C 69,88 H 7,64 N 4,94 Cl 6,25

Gef.: C 69,06 H 7,57 N 4,84 Cl 6,44

40

Beispiel 138

45

3-[2-(N-(2-(Naphthyl-1-oxy)-ethyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(Naphthyl-1-oxy)-ethylbromid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 27 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 146-148 ° C

Ber.: C 69,06 H 7,29 N 5,20 Cl 6,58

Gef.: C 69,00 H 7,07 N 5,31 Cl 6,68

55

Beispiel 139

3-[2-(N-(2-(Naphthyl-1)-ethyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(Naphthyl-1)-ethylbromid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 24 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 148-150 °C

Ber.: C 71,18 H 7,51 N 5,36 Cl 6,78

Gef.: C 70,92 H 7,44 N 5,57 Cl 7,06

Beispiel 1403-[2-(N-(4-(Naphthyl-2-oxy)-butyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 4-(Naphthyl-2-oxy)-butylbromid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 39 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 112-114 °C

Ber.: C 69,88 H 7,64 N 4,64 Cl 6,25

Gef.: C 69,69 H 7,58 N 4,82 Cl 6,52

Beispiel 1413-[2-(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(Naphthyl-2)-ethylbromid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 120-122 °C

Ber.: C 71,18 H 7,51 N 5,36 Cl 6,78

Gef.: C 71,10 H 7,31 N 5,40 Cl 7,05

Beispiel 1423-[2-(N-((2-Methyl-naphthyl-1)-methyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 1-Chlormethyl-2-methyl-naphthalin analog Beispiel 1.

Ausbeute: 24 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 144-146 °C

Ber.: C 71,18 H 7,51 N 5,36 Cl 6,78

Gef.: C 70,93 H 7,38 N 5,48 Cl 6,89

Beispiel 143

3-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-hexahydroazepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(Naphthyl-2)-ethylbromid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 204-205 °C

Ber.: C 71,18 H 7,52 N 5,36 Cl 6,78

Gef.: C 71,41 H 7,51 N 5,35 Cl 6,50

Beispiel 1443-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(Naphthyl-2)-ethylbromid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 35 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 239-240 °C

Ber.: C 70,78 H 7,33 N 5,50 Cl 6,96

Gef.: C 70,70 H 7,10 N 5,46 Cl 7,16

Beispiel 1453-[(N-((Naphthyl-2)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-Brommethylnaphthalin analog Beispiel 1.

Ausbeute: 27 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 176-177 °C

Ber.: C 75,95 H 7,47 N 6,11

Gef.: C 76,11 H 7,28 N 6,10

Beispiel 1463-[(N-(4-(Naphthyl-2-oxy)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 4-(Naphthyl-2-oxy)-butylbromid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 24 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 196-197 °C

Ber.: C 69,48 H 7,47 N 5,06 Cl 6,41

Gef.: C 69,30 H 7,36 N 4,99 Cl 6,56

Beispiel 147

3-[(N-(4-(Naphthyl-1)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(Naphthyl-1)-ethylbromid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 18 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 230-231 °C

Ber.: C 70,78 H 7,33 N 5,50 Cl 6,96

Gef.: C 70,71 H 7,07 N 5,67 Cl 6,99

Beispiel 1483-[(N-(2-(Naphthyl-1-oxy)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(Naphthyl-1-oxy)-ethylbromid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 40 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 214-215 °C

Ber.: C 68,62 H 7,10 N 5,34 Cl 6,75

Gef.: C 68,40 H 7,10 N 5,21 Cl 6,77

Beispiel 1493-[(N-((2-Methyl-naphthyl-1)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 1-Chlormethyl-2-methyl-naphthalin analog Beispiel 1.

Ausbeute: 67 % der Theorie

Schmelzpunkt: 242-243 °C

Ber.: C 70,78 H 7,33 N 5,50 Cl 6,96

Gef.: C 70,50 H 7,22 N 5,34 Cl 6,89

Beispiel 1503-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethylbromid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 50 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 156-157 °C

Ber.: C 74,07 H 7,62 N 5,57

Gef.: C 73,90 H 7,55 N 5,64

Beispiel 151

3-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphth-2-yl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(5-Methyl-6-methoxy-naphth-2-yl)-ethylbromid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 53 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 240-241 °C

Ber.: C 69,48 H 7,47 N 5,06 Cl 6,41

Gef.: C 69,58 H 7,48 N 5,00 Cl 6,54

Beispiel 1522-[N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-isoindol und 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel 1

Ausbeute: 68 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 225-226 °C

Ber.: C 63,60 H 7,18 N 5,20 Cl 7,22

Gef.: C 63,61 H 7,30 N 5,70 Cl 7,44

Beispiel 1532-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol und 2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethylbromid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 234-236 °C

Ber.: C 68,16 H 6,90 N 5,48 Cl 6,94

Gef.: C 68,10 H 7,10 N 5,39 Cl 7,10

Beispiel 1542-[(N-(2-(Naphthyl-1-oxy)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol und 2-(Naphthyl-1-oxy)-ethylbromid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 150-152 °C

Ber.: C 67,66 H 6,69 N 5,63 Cl 7,13

Gef.: C 67,50 H 6,76 N 5,74 Cl 7,54

Beispiel 155

2-[(N-(2-(4-Methyl-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-isoindol und 2-(4-Methyl-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel 1.

- 5 Ausbeute: 57 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 134-136 °C  
 Ber.: C 73,50 H 7,90 N 6,86  
 Gef.: C 73,40 H 8,04 N 7,06

10

Beispiel 15615 2-[(N-(2-(3-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-isoindol und 2-(3-Methoxy-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel 1.

- 20 Ausbeute: 54 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 226-228 °C  
 Ber.: C 65,28 H 7,01 N 6,09 Cl 7,71  
 Gef.: C 65,30 H 7,37 N 5,91 Cl 7,61

25

Beispiel 15730 2-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol und 2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethylbromid analog Beispiel 1.

- 35 Ausbeute: 38 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 214-216 °C  
 Ber.: C 68,62 H 7,10 N 5,33 Cl 6,75  
 Gef.: C 68,94 H 7,23 N 4,98 Cl 6,61

40

Beispiel 15845 2-[(N-(2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol und 2-(4-Nitro-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel 1.

- 50 Ausbeute: 79 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 215-218 °C  
 Ber.: C 60,56 H 6,35 N 8,83 Cl 7,45  
 Gef.: C 60,41 H 6,26 N 8,84 Cl 7,62

55 Beispiel 159



3-[(N-(2-(Thienyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(2-Brom-ethyl)-thiophen analog Beispiel 1.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 232-236 ° C

Ber.: C 61,99 H 7,15 N 6,02 Cl 7,62 S 6,89

Gef.: C 1,90 H 7,06 N 5,78 Cl 7,96 S 6,84

Beispiel 1603-[(N-(2-(Thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 3-(2-Brom-ethyl)-thiophen analog Beispiel 1.

Ausbeute: 36 % der Theorie,

Schmelzpunkt: sintert bei 75-80 °, schmilzt bei 225-230 ° C

Ber.: C 61,99 H 7,15 N 6,02 Cl 7,62 S 6,89

Gef.: C 62,00 H 7,08 N 5,98 Cl 8,43 S 6,62

Beispiel 1613-[(N-(4-(Thienyl-2)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(4-Brom-butyl)-thiophen analog Beispiel 1.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

Schmelzbereich: 190-196 ° C

Ber.: C 63,33 H 7,56 N 5,68 Cl 7,19 S 6,50

Gef.: C 63,18 H 7,72 N 5,72 Cl 7,29 S 6,59

Beispiel 1623-[(N-(2-(Benzo[b]furyl 2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(2-Brom-ethyl)-benzo[b]furan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 22 % der Theorie,

Schmelzpunkt: oberhalb 216 ° C (Zers.)

Ber.: C 67,39 H 7,07 N 5,61

Gef.: C 67,14 H 7,36 N 5,53

Beispiel 163

3-[(N-(2-(Benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 3-(2-Brom-ethyl)-benzo[b]thiophen analog Beispiel 1.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

Schmelzbereich: 70-75 °C (Zers.)

Ber.: C 65,29 H 6,85 N 5,44

Gef.: C 65,10 H 6,87 N 5,73

Beispiel 1643-[(N-(2-(4-Methoxy-benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 3-(2-Chlorethyl)-4-methoxy-benzo[b]thiophen analog Beispiel 1.

Ausbeute: 25 % der Theorie,

Schmelzbereich 85-105 (Zers.)

Ber.: C 63,96 H 6,84 N 5,14 Cl 6,50 S 5,88

Gef.: C 63,95 H 6,85 N 4,99 Cl 6,53 S 5,75

Beispiel 1653-[(N-(2-(6-Methylsulfonyloxy-benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 3-[2-(Methylsulfonyloxy)-ethyl]-6-methylsulfonyloxy-benzo[b]thiophen analog Beispiel 1.

Ausbeute: 55 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 90 °C (Zers.)

Ber.: C 57,18 H 6,12 N 4,60 Cl 5,82 S 10,53

Gef.: C 57,25 H 6,14 N 4,50 Cl 5,97 S 10,36

Beispiel 1663-[(N-(5-(Thienyl-2)-pentyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(5-Methylsulfonyloxy-pentyl)-thiophen analog Beispiel 1.

Ausbeute: 39 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 177 °C

Ber.: C 63,95 H 7,75 N 5,52 Cl 6,99 S 6,32

Gef.: C 63,70 H 7,92 N 5,40 Cl 7,24 S 6,62

Beispiel 167

3-[(N-(2-(Furyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(2-Methylsulfonyloxy-ethyl)-furan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 44 % der Theorie,

Schmelzbereich: 205-215 °C

Ber.: C 64,20 H 7,41 N 6,24 Cl 7,90

Gef.: C 64,00 H 7,45 N 6,00 Cl 7,80

Beispiel 1683-[(N-(3-(Furyl-2)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 3-(Furyl-2)-propionaldehyd analog Beispiel 9.

Ausbeute: 11 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 201-206 °C

Ber.: C 64,85 H 7,62 N 6,05 Cl 7,66

Gef.: C 64,88 H 7,76 N 5,93 Cl 7,55

Beispiel 1693-[(N-(6-(Thienyl-2)-hexyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(6-Methylsulfonyloxy-hexyl)-thiophen analog Beispiel 1.

Ausbeute: 27 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 160 °C

Ber.: C 64,39 H 8,10 N 5,40 Cl 6,79

Gef.: 64,55 7,90 5,23 7,00

Beispiel 1703-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 3-(3-Methylsulfonyloxy-propyl)-indol analog Beispiel 1.

Ausbeute: 19 % der Theorie,

Schmelzpunkt: > 80 °C (Zers.)

Ber.: C 60,42 H 6,30 N 6,45

Gef.: C 60,32 H 6,57 N 6,67

Beispiel 171

3-[(N-(2-(Indolyl-3-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 3-(2-Methylsulfonyloxy-ethyl)-indol analog Beispiel 1.

Ausbeute: 23 % der Theorie,

Schmelzpunkt: > 80 ° C (Zers.)

Ber.: C 65,53 H 6,42 N 7,69

Gef.: C 65,33 H 6,55 N 7,80

10

Beispiel 172

15

2-[(N-(3-(Naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

Hergestellt aus 6,7-Methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-Chlormethyl-[N-(3-naphthyl-2-oxy)-propyl]-hexahydro-azepin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 21 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 74-76 ° C

Ber (x 2 H<sub>2</sub>O): C 64,45 H 7,02 N 5,01 Cl 6,34

Gef.: C 64,32 H 7,20 N 5,28 Cl 6,44

25

Beispiel 173

30

2-[(N-(3-(Naphthyl-2)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

Hergestellt aus 6,7-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)-N-[3-(naphthyl-2)-propyl]-pyrrolidin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 20 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 72-76 ° C

Ber. (x H<sub>2</sub>O): C 72,41 H 7,75 N 5,82 Cl 7,36

Gef.: C 72,27 H 7,85 N 5,70 Cl 7,96

40

Beispiel 1742-[(N-(3-(5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-isochinolin und 3-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)-N-[3-(5,6-dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl]-pyrrolidin analog Beispiel 2

Ausbeute: 9,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 60-63 ° C

Ber. (x H<sub>2</sub>O): C 63,20 H 7,01 N 4,75 Cl 6,02

Gef.: C 63,40 H 7,04 N 4,49 Cl 6,38

55

Beispiel 175

2-[(N-(3-(5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydrazepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)-N-  
 5 [3-(5,6-dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl]-hexahydro-azepin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 63,2 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 199-201 °C

Ber.: C 66,15 H 7,23 N 4,87 Cl 5,92

Gef.: C 65,99 H 7,00 N 4,44 Cl 6,02

10

Beispiel 176

15

2-[(N-(3-(5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-  
 20 dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog  
 Beispiel 3.

Ausbeute: 86,3 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 114-116 °C

Ber.: C 61,97 H 7,56 N 4,38 Cl 11,08

25 Gef.: C 62,05 H 7,65 N 4,06 Cl 10,84

Beispiel 177

30

2-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-  
 35 tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid/Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.

Ausbeute: 86,7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 213-215 °C

Ber.: C 60,49 H 6,98 N 5,87 Cl 14,88

40 Gef.: C 60,59 H 6,96 N 5,84 Cl 14,98

Beispiel 178

45

2-[(N-(3-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-methylenedioxy-Isochinolin und N-[3-(3,4-Dimethoxy-ph-  
 50 noxy)-propyl]-3-benzosulfonyloxymethyl-pyrrolidin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 57,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 108-110 °C

Ber.: C 59,76 H 6,74 N 5,35 Cl 7,02

55 Gef.: C 60,07 H 6,87 N 5,23 Cl 7,81

Beispiel 179

2-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-methylenedioxy-isochinolin und N-[2-(4-Methoxyphenyl)-ethyl]-3-benzolsulfonyloxymethyl-pyrrolidin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 54,7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 105-108 °C

Ber.: C 62,26 H 6,74 N 6,05 Cl 7,97

Gef.: C 62,34 H 6,74 N 5,88 Cl 8,05

10

Beispiel 180

15

3-[(N-(3-(4-Methoxy-N-methyl-phenylamino)-propyl)-piperid-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-(Piperidyl-3-methyl)-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 1-Chlor-3-(4-methoxy-N-methyl-phenylamino)-propan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 24,2 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 219-221 °C

Ber.: C 58,94 H 7,25 N 7,61

Gef.: C 59,08 H 7,45 N 7,75

25

Beispiel 181

30

3-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin x 2,5 HCl x H<sub>2</sub>O

Hergestellt aus 3-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether und Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.

Ausbeute: 50 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 80-91 °C amorph

Ber.: C 61,68 H 8,18 N 8,63 Cl 18,21

40 Gef.: C 61,55 H 8,36 N 8,44 Cl 18,10

Beispiel 182

45

3-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-semihydrat

Hergestellt aus 3-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin mit 10%igem Palladium/Kohle bei 5 bar Wasserstoff und bei 80 °C in Ethanol analog Beispiel 5.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 86-94 °C amorph

55 Ber.: C 63,41 H 7,66 N 8,87 Cl 14,97

Gef.: C 63,52 H 7,14 N 8,81 Cl 14,94

Beispiel 1835 2-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)-N-[3-(6-methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl]-pyrrolidin analog Beispiel 2.

10 Ausbeute: 44,7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 102-104 °C

Ber.: C 76,24 H 7,68 N 5,93

Gef.: C 75,90 H 7,62 N 5,94

15

Beispiel 18420 2-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

Hergestellt aus 2-[N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran und Ether analog Beispiel 3.

25 Ausbeute: 68 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 106-108 °C

Ber.: C 73,44 H 7,82 N 5,71

Gef.: C 73,26 H 7,72 N 5,81

30

Beispiel 18535 3-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-monohydrat

Hergestellt aus 3-[N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin mit 20%igem Palladium/Kohle bei 5 bar Wasserstoff in Ethanol bei 80 °C analog Beispiel 5.

40 Ausbeute: 40 % der Theorie,

Schmelzbereich: 67-74 °C

Ber.: C 69,95 H 7,17 N 9,06

Gef.: C 70,00 H 7,03 N 8,97

45

Beispiel 18650 3-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-pyrrolid-3-yl)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-semihydrat

Hergestellt aus 7,8-Dimethyl-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin und 3-Chlormethyl-N-[2-(6-methyl-pyridyl-2)-ethyl]-pyrrolidin analog Beispiel 2.

55 Ausbeute: 81 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 86-98 °C amorph

Ber.: C 63,68 H 7,27 N 8,91 Cl 15,04

Gef.: C 63,39 H 7,43 N 8,87 Cl 14,93

Beispiel 1875 2-[(N-(3-(3-Methylphenoxy)propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und N-[3-(3-Methylphenoxy)-propyl]-3-benzolsulfonyl-oxymethyl-piperidin analog Beispiel 2.

10 Ausbeute: 75,6 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 106-109 °C amorph

Ber.: C 63,95 H 7,75 N 5,52 Cl 7,25

Gef.: C 64,66 H 7,91 N 5,48 Cl 7,28

15

Beispiel 18820 2-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphth-2-yl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)-N-[2-(5-methyl-6-methoxy-naphth-2-yl)-ethyl]-pyrrolidin analog Beispiel 2.

25 Ausbeute: 27,1 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 249-251 °C

Ber.: C 68,43 H 6,53 N 5,50 Cl 6,96

Gef.: C 68,47 H 6,66 N 5,30 Cl 7,16

30

Beispiel 18935 2-[(N-(3-(Naphthyl-2)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl] 6,7-dimethoxy-1-oxo-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)-N-[3-(naphthyl-2)-propyl]-pyrrolidin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 20,2 % der Theorie,

40 Schmelzpunkt: 84-88 °C

Ber.: C 67,88 H 7,26 N 5,46 Cl 6,91

Gef.: C 67,88 H 7,40 N 5,40 Cl 7,17

45 Beispiel 19050 2-[(N-(3-(3,4-Dimethoxyphenoxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-[3-(3,4-Dimethoxyphenoxy)-propyl]-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether und Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.

55 Ausbeute: 92,3 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 220-221 °C

Ber.: C 59,20 H 6,88 N 5,31 Cl 13,44

Gef.: C 59,28 H 6,97 N 5,20 Cl 13,44



Beispiel 1915 2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

Hergestellt aus 6,7-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl]-3-benzosulfonyloxymethyl-pyrrolidin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 70 % der Theorie,

10 Schmelzpunkt: 168-170 °C

Ber.: C 73,90 H 8,11 N 6,63

Gef.: C 73,96 H 8,11 N 6,55

15 Beispiel 19220 2-[(N-(3-(4-Methoxyphenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und N-(3-(4-Methoxyphenoxy)-propyl)-3-benzosulfonyloxymethyl-piperidin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 78,7 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: 98-102 °C

Ber.: C 63,08 H 7,51 N 5,35 Cl 7,02

Gef.: C 62,87 H 7,69 N 5,16 Cl 7,28

30 Beispiel 19335 2-[(N-(3-(3-Methoxyphenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und N-(3-(3-Methoxyphenoxy)-propyl)-3-benzosulfonyloxymethyl-piperidin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

40 Schmelzpunkt: 103-105 °C

Ber.: C 64,21 H 7,38 N 5,55 Cl 7,02

Gef.: C 64,00 H 7,55 N 5,37 Cl 7,12

45 Beispiel 19450 2-[(N-(3-(3-Methoxyphenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(3-Methoxyphenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether und Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.

Ausbeute: 95,4 % der Theorie,

55 Schmelzpunkt: 170-173 °C

Ber.: C 60,43 H 7,70 N 5,22 Cl 13,21

Gef.: C 60,50 H 7,71 N 4,91 Cl 12,97

Beispiel 1955 2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether und Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.

10 Ausbeute: 94,1 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 260-262 °C

Ber.: C 64,85 H 7,96 N 5,82 Cl 14,73

Gef.: C 64,60 H 8,11 N 5,91 Cl 14,67

15

Beispiel 19620 2-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(3-Chlorpropoxy)-6-methoxy-naphthalin analog Beispiel 1.

25 Ausbeute: 24,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 176-178 °C

Ber.: C 67,96 H 7,43 N 4,80 Cl 6,08

Gef.: C 67,74 H 7,29 N 4,71 Cl 6,23

30

Beispiel 19735 3-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 3-(3-Benzolsulfonyloxy-propyl)-indol analog Beispiel 1.

40 Ausbeute: 62 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 106-108 °C

Ber.: C 69,47 H 7,91 N 8,68 Cl 7,32

Gef.: C 69,57 H 7,80 N 8,67 Cl 8,51

45

Beispiel 19850 3-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2H-3-benzazepin

Hergestellt aus 3-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-2H-3-benzazepin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.

55

Ausbeute: 26,8 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 98-100 °C  
 Ber. (x H<sub>2</sub>O): C 71,97 H 8,42 N 5,09  
 Gef.: C 72,07 H 8,23 N 5,10

5

Beispiel 199

10

3-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-2H-3-benzazepin

Hergestellt aus 3-[(Hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-2H-3-benzazepin und 2-(3-  
 15 Chlorpropoxy)-6-methoxy-naphthalin analog Beispiel 1.  
 Ausbeute: 45 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 109-111 °C  
 Ber.: C 72,50 H 7,74 N 5,12  
 Gef.: C 72,35 H 7,68 N 4,93

20

Beispiel 200

25

2-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-1,3-dihydro-5,6-dimethoxy-isoindol

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-5,6-  
 30 dimethoxy-phthalimid und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.  
 Ausbeute: 49,2 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 104-146 °C  
 Ber.: C 73,78 H 7,99 N 5,55  
 Gef.: C 73,63 H 7,99 N 5,39

35

Beispiel 201

40

3-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-monohydrat

Hergestellt aus 3-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-  
 45 2H-3-benzazepin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.  
 Ausbeute: 65 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 168-170 °C  
 Ber.: C 66,39 H 8,16 N 8,29 Cl 13,99  
 Gef.: C 66,29 H 8,44 N 8,08 Cl 14,08

50

Beispiel 202

55

3-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-1,3,4,5-tetrahydro-7,8-methylenedioxy-2H-3-benzazepin

Hergestellt aus 3-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-1,3,4,5-tetrahydro-7,8-methylenedioxy-2-oxo-2H-3-benzazepin und Lithiumaluminiumhydrid/Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.

Ausbeute: 25 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 109-111 °C

Ber.: C 74,39 H 7,80 N 5,42

70 Gef.: C 74,27 H 7,94 N 5,43

Beispiel 203

15

3-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-1,3,4,5-tetrahydro-7,8-methylenedioxy-2-oxo-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-1,3,4,5-tetrahydro-7,8-methylenedioxy-2-oxo-2H-3-benzazepin und 2-(3-Chlorpropoxy)-6-methoxy-naphthalin analog Beispiel 1.

Ausbeute: 68,1 % der Theorie,

Schmelzbereich: 104-108 °C

Ber. (x 2 H<sub>2</sub>O): C 65,46 H 7,38 N 4,79 Cl 6,06

25 Gef.: C 65,60 H 7,25 N 5,01 Cl 6,43

Beispiel 204

30

2-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(3-Chlorpropoxy)-6-methoxy-naphthalin analog Beispiel 1.

Ausbeute: 18,2 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 65-67 °C

Ber. (x H<sub>2</sub>O): C 65,19 H 6,88 N 4,90 Cl 6,20

40 Gef.: C 65,20 H 6,75 N 4,82 Cl 6,54

Beispiel 205

45

2-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

Hergestellt aus 6,7-Methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-(Benzolsulfonyloxymethyl)-N-[3-(6-methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl]-piperidin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 5,3 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 144-146 °C

Ber.: C 71,69 H 6,82 N 5,57

55 Gef.: C 71,52 H 6,62 N 5,46

Beispiel 206

2-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-1-oxo-isoindol

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-5,6-dimethyl-phthalimid und Zink/Eisessig analog Beispiel 4.

Ausbeute: 18,2 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 232-234 °C

Ber. (x Aceton): C 74,97 H 8,14 N 5,14

Gef.: C 74,96 H 7,90 N 5,30

Beispiel 2072-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(3-Chlorpropoxy)-6-methoxy-naphthalin analog Beispiel 1.

Ausbeute: 17,3 % der Theorie,

Schmelzbereich: 68-73 °C

Ber. (x 2 H<sub>2</sub>O): C 67,06 H 7,93 N 4,46 Cl 6,66

Gef.: C 67,05 H 7,73 N 4,88 Cl 6,18

Beispiel 2082-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

Hergestellt aus 6,7-[(Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-(Benzolsulfonyloxymethyl)-N-[3-(6-methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl]-piperidin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 12,9 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 124-126 °C

Ber.: C 71,79 H 7,38 N 5,40

Gef.: C 71,83 H 7,33 N 5,21

Beispiel 2093-[(N-(3-(5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-1,2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin

Hergestellt aus 3-[(N-(3-(5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-1,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimethoxy-2-oxo-2H-3-benzazepin und Lithiumaluminiumhydrid/Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.

Ausbeute: 29,1 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 94-96 °C

Ber.: C 72,57 H 8,24 N 4,98

Gef.: C 72,56 H 8,35 N 4,94

Beispiel 210

2-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-1,3-dihydro-5,6-dimethoxy-1-oxo-isoindol

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid und Zink/Eisessig analog Beispiel 4.  
 Ausbeute: 20,5 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 265-267 °C  
 Ber. (x 2 H<sub>2</sub>O): C 67,13 H 7,63 N 5,05  
 Gef.: C 67,11 H 7,64 N 5,07

Beispiel 2113-[(N-(3-(5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-1,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimethoxy-2-oxo-2H-3-benzazepin

Hergestellt aus 3-[(Hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-1,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimethoxy-2-oxo-2H-3-benzazepin und 2-(3-Chlorpropoxy)-5,6-dimethoxy-naphthalin analog Beispiel 1.  
 Ausbeute: 52,4 % der Theorie,  
 Schmelzbereich: 129-131 °C  
 Ber.: C 70,81 H 7,69 N 4,86  
 Gef.: C 70,68 H 7,84 N 4,63

Beispiel 2122-[(N-(3-(5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxyl-1,3-hydro-isoindol-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.  
 Ausbeute: 48,2 % der Theorie,  
 Schmelzbereich: 172-177 °C  
 Ber. (x 2 H<sub>2</sub>O): C 61,43 H 7,41 N 4,47 Cl 11,33  
 Gef.: C 61,50 H 7,71 N 4,59 Cl 11,45

Beispiel 2132-[(N-(3-(5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxyl-1,3-dihydro-1-oxo-isoindol-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[N-(3-(5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid und Zink/Eisessig analog Beispiel 4.  
 Ausbeute: 38,4 % der Theorie,  
 Schmelzbereich: 215-223 °C  
 Ber. (x H<sub>2</sub>O): C 61,87 H 7,30 N 4,50 Cl 5,70  
 Gef.: C 62,08 H 7,15 N 4,55 Cl 5,80

Beispiel 214

2-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-isindol-dihydrochlorid-monohydrat

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 262-264 °C

Ber.: C 61,17 H 7,30 N 8,23 Cl 13,89

Gef.: C 61,34 H 7,26 N 7,92 Cl 13,90

Beispiel 2153-[(N-(3-(5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-1,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimethyl-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(N-(3-(5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-1,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimethyl-2-oxo-2H-3-benzazepin und Lithiumaluminiumhydrid/Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.

Ausbeute: 76,9 % der Theorie,

Schmelzbereich: 138-144 °C

Ber.: C 67,64 H 8,01 N 4,64 Cl 11,74

Gef.: C 67,73 H 8,26 N 4,47 Cl 11,50

Beispiel 2163-[(N-(3-(5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-1,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimethyl-2-oxo-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-1,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimethyl-2-oxo-2H-3-benzazepin und 2-(3-Chlorpropoxy)-5,6-dimethoxy-naphthalin analog Beispiel 1.

Ausbeute: 47,5 % der Theorie,

Schmelzbereich: 90-96 °C

Ber. (x H<sub>2</sub>O): C 68,15 H 7,90 N 4,67 Cl 5,91

Gef.: C 67,93 H 7,94 N 5,05 Cl 6,09

Beispiel 2172-[(N-(3-(5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(3-Chlorpropoxy)-5,6-dimethoxy-naphthalin analog Beispiel 1.

Ausbeute: 22,5 % der Theorie,

Schmelzbereich: 93-98 °C

Ber. (x H<sub>2</sub>O): C 63,42 H 6,69 N 4,77 Cl 6,03

Gef.: C 63,59 H 6,80 N 4,70 Cl 6,28

Beispiel 218

2-[(N-(3-(5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(3-Chlorpropoxy)-5,6-dimethoxy-naphthalin analog Beispiel 1.

Ausbeute: 22,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 87-90 °C

Ber. (x H<sub>2</sub>O): C 62,87 H 6,50 N 4,88 Cl 6,18

Gef.: C 62,72 H 6,38 N 4,93 Cl 6,30

Beispiel 2192-[(N-(3-(5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(3-Chlorpropoxy)-5,6-dimethoxy-naphthalin analog Beispiel 1.

Ausbeute: 21,3 % der Theorie,

Schmelzbereich: 72-78 °C

Ber. (x H<sub>2</sub>O): C 67,30 H 7,59 N 4,90 Cl 6,21

Gef.: C 67,44 H 7,74 N 5,06 Cl 6,53

Beispiel 2202-[(N-(3-(5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(3-Chlorpropoxy)-5,6-dimethoxy-naphthalin analog Beispiel 1.

Ausbeute: 12 % der Theorie,

Schmelzbereich: 84-90 °C

Ber. (x H<sub>2</sub>O): C 67,73 H 7,73 N 4,78 Cl 6,06

Gef.: C 67,64 H 7,81 N 4,94 Cl 6,20

Beispiel 2212-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und N-[2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl]-3-chlormethyl-hexahydro-azepin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 46,7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 101-105 °C

Ber.: C 62,44 H 7,26 N 5,60 Cl 7,50

Gef.: C 62,62 H 7,27 N 5,48 Cl 7,66

Beispiel 222



2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und N-[3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl]-3-chlormethyl-hexahydro-azepin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 43,8 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 123-126 °C

Ber.: C 62,23 H 7,16 N 5,37 Cl 7,05

Gef.: C 62,42 H 7,34 N 5,30 Cl 6,94

Beispiel 223

2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und N-[3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl]-3-chlormethyl-hexahydro-azepin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 42 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 172-173 °C

Ber.: C 69,04 H 8,07 N 5,75 Cl 7,28

Gef.: C 69,06 H 8,25 N 5,57 Cl 7,39

Beispiel 224

2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und N-[3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl]-3-chlormethyl-hexahydro-azepin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 63,3 % der Theorie,

Schmelzbereich: 115-120 °C

Ber.: C 62,58 H 7,67 N 5,21 Cl 6,83

Gef.: C 62,44 H 7,68 N 4,91 Cl 6,81

Beispiel 225

2-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und N-[2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl]-3-chlormethyl-hexahydro-azepin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 51,6 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 110-113 °C

Ber.: C 61,75 H 7,87 N 5,28 Cl 7,25

Gef.: C 61,84 H 8,02 N 5,16 Cl 7,22

Beispiel 226

2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-chlormethyl-hexahydro-azepin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 45,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 107-111 °C

Ber.: C 62,61 H 7,69 N 5,21 Cl 6,60

Gef.: C 62,78 H 8,00 N 5,00 Cl 6,43

10

Beispiel 227

15

2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-chlormethyl-hexahydro-azepin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 44,8 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 162-163 °C

Ber.: C 66,57 H 8,18 N 5,54 Cl 7,02

Gef.: C 66,67 H 8,47 N 5,35 Cl 7,11

25

Beispiel 228

30

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 7,8-Dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-chlormethyl-hexahydro-azepin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 41,7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 102-105 °C

Ber.: C 63,19 H 7,36 N 5,08 Cl 6,65

Gef.: C 63,09 H 7,52 N 4,94 Cl 6,72

40

Beispiel 229

45

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 7,8-Methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-chlormethyl-hexahydro-azepin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 38,7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 98-102 °C

Ber.: C 61,01 H 7,69 N 5,08 Cl 6,43

Gef.: C 60,86 H 7,43 N 4,87 Cl 6,25

55

Beispiel 230

3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 7,8-Dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und N-[2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl]-3-chlormethyl-hexahydro-azepin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 51,2 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 110-113 °C

Ber.: C 63,43 H 7,98 N 5,28 Cl 7,02

Gef.: C 63,31 H 7,99 N 4,93 Cl 7,05

Beispiel 231

3-[(N-(3-(3,4-Methyldioxy-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-methyldioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 7,8-Methyldioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und N-[3-(3,4-Methyldioxy-phenoxy)-propyl]-3-chlormethyl-hexahydro-azepin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 30,6 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 106-109 °C

Ber.: C 62,27 H 6,71 N 5,18 Cl 6,68

Gef.: C 62,36 H 6,70 N 5,00 Cl 6,46

Beispiel 232

3-[(N-(3-(3-Methyl-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 7,8-Dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und N-[3-(3-Methyl-phenoxy)-propyl]-3-chlormethyl-hexahydro-azepin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 44,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 112-115 °C

Ber.: C 66,20 H 8,04 N 5,32 Cl 6,86

Gef.: C 65,98 H 7,96 N 5,36 Cl 6,90

Beispiel 233

3-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methyldioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Methyldioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und N-[3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl]-3-chlormethyl-hexahydro-azepin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 38,7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 121-126 °C

Ber.: C 62,84 H 7,34 N 5,23 Cl 6,86

Gef.: C 63,05 H 7,33 N 5,28 Cl 7,04

Beispiel 234

2-[(N-(3-(3-Methyl-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und N-[3-(3-Methyl-phenoxy)-propyl]-3-chlormethyl-hexahydro-azepin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 46,8 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 159-161 °C

Ber.: C 65,37 H 7,31 N 5,64 Cl 7,28

Gef.: C 65,44 H 7,40 N 5,39 Cl 7,23

10

Beispiel 235

15

2-[(N-(3-(3-Methyl-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und N-[3-(3-Methoxy-phenoxy)-propyl]-3-chlormethyl-hexahydro-azepin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 55,2 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 107-111 °C

Ber.: C 65,67 H 7,87 N 5,47 Cl 7,05

Gef.: C 65,47 H 8,00 N 5,50 Cl 6,97

25

Beispiel 236

30

2-[(N-(3-(3,4-Methylenedioxy-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und N-[3-(3,4-Methylenedioxy-phenoxy)-propyl]-3-chlormethyl-hexahydro-azepin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 40,6 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 123-126 °C

Ber.: C 64,78 H 7,57 N 5,39 Cl 6,83

Gef.: C 64,88 H 7,59 N 5,29 Cl 7,18

40

Beispiel 237

45

2-[(N-(3-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und N-[3-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-propyl]-3-chlormethyl-hexahydro-azepin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 30,6 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 101-105 °C

Ber.: C 62,61 H 7,59 N 5,01 Cl 6,46

Gef.: C 62,56 H 7,76 N 4,94 Cl 6,39

55

Beispiel 238

2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid und Zink/Eisessig analog Beispiel 4.

Ausbeute: 41,8 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 150-151 °C

Ber.: C 61,99 H 7,57 N 5,35 Cl 6,57

Gef.: C 61,89 H 7,48 N 5,17 Cl 6,52

Beispiel 2392-[(N-(3-(3-Methyl-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(3-Methyl-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid und Zink/Eisessig analog Beispiel 4.

Ausbeute: 88,9 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 95-100 °C

Ber.: C 63,95 H 7,75 N 5,52 Cl 7,25

Gef.: C 64,09 H 7,64 N 5,35 Cl 7,37

Beispiel 2402-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid und Zink/Eisessig analog Beispiel 4.

Ausbeute: 87,1 % der Theorie

, Schmelzpunkt: 107-112 °C

Ber.: C 61,99 H 7,51 N 5,35 Cl 7,02

Gef.: C 62,07 H 7,37 N 5,28 Cl 7,31

Beispiel 2412-[(N-(3-(3,4-Methylenedioxy-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(3,4-Methylenedioxy-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid und Zink/Eisessig analog Beispiel 4.

Ausbeute: 59 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 104-107 °C

Ber.: C 60,38 H 6,94 N 5,20 Cl 7,31

Gef.: C 60,40 H 7,15 N 4,95 Cl 7,25

Beispiel 242

2-[(N-(3-(3,4-Methylenedioxy-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(3,4-Methylenedioxy-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid und Zink/Eisessig analog Beispiel 4.

Ausbeute: 79,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 112-116 °C

Ber.: C 62,23 H 7,15 N 5,37 Cl 7,05

Gef.: C 62,16 H 7,25 N 4,96 Cl 7,03

10

Beispiel 243

15

3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-dihydrat

Hergestellt aus 7,8-Dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin und N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-3-chlormethyl-hexahydro-azepin in Dimethylsulfoxid mit Kalium-tert.butylat analog Beispiel 2.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 106-108 °C

Ber.: C 58,05 H 7,40 N 7,52 Cl 12,69

Gef.: C 57,94 H 7,55 N 7,75 Cl 12,42

25

Beispiel 244

30

3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-dihydrat

Hergestellt aus 3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin und 5 bar Wasserstoff in Gegenwart von 10%igem Palladium auf Kohle in Dimethylformamid bei 80 °C analog Beispiel 5.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 119-121 °C

Ber.: C 57,85 H 7,73 N 7,49 Cl 12,65

40 Gef.: C 57,74 H 7,79 N 7,23 Cl 12,50

Beispiel 245

45

3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-trihydro-chlorid-monohydrat

Hergestellt aus 3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran und Diethylether analog Beispiel 3.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 139-141 °C

55 Ber.: C 57,39 H 7,85 N 7,43 Cl 18,82

Gef.: C 57,42 H 8,15 N 7,56 Cl 19,04

Beispiel 246

- 5 2-[(N-(1-(Pyridyl-3)-methyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid-dihydrat

Hergestellt aus 6,7-Methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-Chlormethyl-N-[(pyridyl-3)-methyl]-pyrrolidin in Dimethylsulfoxid mit Kalium-tert.butylat analog Beispiel 2.

- 10 Ausbeute: 46 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 91-93 °C

Ber.: C 53,17 H 6,16 N 8,85 Cl 14,95

Gef.: C 53,31 H 5,93 N 8,71 Cl 15,01

15

Beispiel 247

- 20 2-[(N-(1-(Pyridyl-3)-methyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-trihydrochlorid - 1,5 x hydrat

Hergestellt aus 2-[(N-(1-(Pyridyl-3)-methyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran und Diethylether analog Beispiel 3.

- 25 Ausbeute: 67 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 178-181 °C

Ber.: C 51,70 H 6,41 N 8,61 Cl 21,80

Gef.: C 51,63 H 6,62 N 8,45 Cl 21,07

30

Beispiel 248

- 35 3-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-dihydrat

Hergestellt aus 7,8-Dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin und N-[2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl]-3-chlormethyl-hexahydro-azepin in Dimethylsulfoxid mit Kalium-tert.butylat analog Beispiel 2.

- 40 Ausbeute: 63 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 134-136 °C

Ber.: C 58,05 H 7,40 N 7,52 Cl 12,69

Gef.: C 58,15 H 7,60 N 7,45 Cl 12,45

45

Beispiel 249

- 50 3-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid x 1,5 hydrat

Hergestellt aus 7,8-Dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin und 3-Chlormethyl-N-[2-(6-methyl-pyridyl-2)-ethyl]-pyrrolidin in Dimethylsulfoxid mit Kalium-tert.butylat analog Beispiel 2.

- 55 Ausbeute: 61 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 78-80 °C

Ber.: C 57,58 H 6,96 N 8,06 Cl 13,60

Gef.: C 57,40 H 7,18 N 8,24 Cl 13,39

Beispiel 2505 3-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid x 2,5 hydrat

Hergestellt aus 3-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin und 5 bar Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle und Dimethylformamid analog Beispiel 5.

10 Ausbeute: 34 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 112-114 °C

Ber.: C 56,93 H 7,78 N 7,38 Cl 12,45

Gef.: C 56,83 H 8,04 N 7,43 Cl 12,26

15

Beispiel 251

20

3-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-trihydrochlorid-dihydrat

Hergestellt aus 3-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran und Diethylether analog Beispiel 3.

25 Ausbeute: 74 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 148-150 °C

Ber.: C 55,61 H 7,95 N 7,20 Cl 18,24

30 Gef.: C 55,72 H 8,10 N 7,03 Cl 18,00

Beispiel 252

35

3-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-dihydrat

40 Hergestellt aus 3-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin und Palladium/Kohle in Dimethylformamid bei 50 °C und 6 bar Wasserstoffdruck analog Beispiel 5.

Ausbeute: 28 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 87-90 °C

45 Ber.: C 56,38 H 7,38 N 7,89 Cl 13,31

Gef.: C 56,33 H 7,53 N 8,09 Cl 13,43

Beispiel 253

50

3-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-trihydrochlorid-dihydrat

55

Hergestellt aus 7,8-Dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und N-[2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl]-3-(benzolsulfonyloxy-methyl)-pyrrolidin in Dimethylformamid und Triethylamin analog Beispiel 2.



Ausbeute: 42 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 225-227 °C  
 Ber.: C 54,10 H 7,62 N 7,57 Cl 19,16  
 Gef.: C 54,18 H 7,55 N 7,51 Cl 19,30

5

Beispiel 254

10

2-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol x 1,5  
benzolsulfonat-trihydrat

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol und 3-(3-  
 15 Benzolsulfonyloxy-propyl)-indol in Dimethylformamid und Triethylamin analog Beispiel 1.  
 Ausbeute: 45 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 87-89 °C  
 Ber.: C 58,51 H 6,54 N 5,68  
 Gef.: C 58,66 H 6,43 N 5,34

20

Beispiel 255

25

2-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-  
benzolsulfonat-dihydrat

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-(3-  
 30 Benzolsulfonyloxy-propyl)-indol in Dimethylformamid und Triethylamin analog Beispiel 1.  
 Ausbeute: 94 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 117-119 °C  
 Ber.: C 65,46 H 7,27 N 6,73  
 Gef.: C 65,51 H 6,91 N 6,72

35

Beispiel 256

40

3-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-  
hydrochlorid-monohydrat

Hergestellt aus 3-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-  
 45 benzazepin und 5 bar Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle in Dimethylformamid bei 80 °C analog  
 Beispiel 5.  
 Ausbeute: 58 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 128-130 °C  
 Ber.: C 65,16 H 7,42 N 8,14 Cl 6,87  
 50 Gef.: C 65,12 H 7,55 N 8,11 Cl 7,06

Beispiel 257

55

3-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-monohydrat

Hergestellt aus 3-[(Hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 3-(3-Benzolsulfonyloxy-propyl)-indol in Dimethylformamid und Triethylamin analog Beispiel 1.  
 Ausbeute: 49 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 56-58 °C  
 Ber.: C 70,98 H 8,14 N 8,27  
 Gef.: C 71,08 H 8,10 N 8,16

10

Beispiel 258

15

3-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-monohydrat

Hergestellt aus 3-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether und Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.  
 Ausbeute: 56 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 155-158 °C  
 Ber.: C 62,26 H 7,50 N 7,63 Cl 12,88  
 Gef.: C 62,31 H 7,82 N 7,40 Cl 12,89

25

Beispiel 259

30

3-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-monohydrat

Hergestellt aus 3-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether und Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.  
 Ausbeute: 60 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 125-128 °C  
 Ber.: C 62,44 H 7,67 N 7,80 Cl 13,16  
 Gef.: C 62,35 H 7,87 N 7,59 Cl 13,67

40

Beispiel 260

45

2-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid-monohydrat

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether und Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.  
 Ausbeute: 90 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 198-201 °C  
 Ber.: C 66,38 H 8,16 N 8,29 Cl 14,00  
 Gef.: C 66,29 H 8,21 N 8,46 Cl 13,82

55

Beispiel 261

3-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-monohydrat

Hergestellt aus 3-[(Hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 3-(3-Benzolsulfonyloxy-propyl)-indol analog Beispiel 1.

Ausbeute: 61,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 62-64 °C

Ber.: C 70,84 H 7,59 N 8,55

Gef.: C 70,73 H 7,59 N 8,42

Beispiel 2622-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid-semihydrat

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Ether analog Beispiel 3.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 143-145 °C

Ber.: C 67,06 H 7,92 N 8,69 Cl 14,66

Gef.: C 66,92 H 8,07 N 8,48 Cl 14,87

Beispiel 2632-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid x 1,5 hydrat

Hergestellt aus 2-[(Pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-(3-Benzolsulfonyloxy-propyl)-indol analog Beispiel 1.

Ausbeute: 67 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 117-120 °C

Ber.: C 67,69 H 7,78 N 8,77 Cl 7,40

Gef.: C 67,62 H 7,80 N 8,72 Cl 7,93

Beispiel 2643-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-1,5 x hydrat

Hergestellt aus 7,8-Methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 3-(Benzolsulfonyloxy-methyl)-N-[3-(indolyl-3)-propyl]-pyrrolidin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 191-193 °C

Ber.: C 61,01 H 7,21 N 7,90 Cl 13,34

Gef.: C 60,90 H 7,27 N 7,85 Cl 13,70

Beispiel 265

3-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-monohydrat

Hergestellt aus 3-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran und Diethylether analog Beispiel 3.

Ausbeute: 53 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 158-160 °C

Ber.: C 63,58 H 8,00 N 7,41 Cl 12,51

10 Gef.: C 63,41 H 8,18 N 7,36 Cl 12,23.

Beispiel 266

15

3-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]  
dihydrochlorid-monohydrat7,8-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-

20 Hergestellt aus 3-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 168-170 °C

Ber.: C 66,39 H 8,16 N 8,29 Cl 13,99

25 Gef.: C 66,29 H 8,44 N 8,08 Cl 14,08

Beispiel I

30

Tabletten zu 7,5 mg 3-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

35 Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

|    |                            |                      |
|----|----------------------------|----------------------|
| 40 | <b>Wirksubstanz</b>        | <b>7,5 mg</b>        |
|    | <b>Maisstärke</b>          | <b>59,5 mg</b>       |
|    | <b>Milchzucker</b>         | <b>48,0 mg</b>       |
|    | <b>Polyvinylpyrrolidon</b> | <b>4,0 mg</b>        |
| 45 | <b>Magnesiumstearat</b>    | <b><u>1,0 mg</u></b> |
|    |                            | <b>120,0 mg</b>      |

50

Herstellungsverfahren

Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Mischung wird durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gedrückt und bei ca. 45 °C getrocknet. Das trockene Granulat wird durch ein Sieb mit 1,0 mm-Maschenweite geschlagen und mit Magnesiumstearat vermischt. Die fertige Mischung preßt man auf einer Tablettenpresse mit Stempeln von 7 mm Durchmesser, die mit einer Teilerbe versehen sind, zu Tabletten.

Tablettengewicht: 120 mg

Beispiel II

5 Dragées zu 5 mg 3-[(N-(2-(Naphthyl-2-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

1 Dragéekern enthält:

|    |                     |               |
|----|---------------------|---------------|
| 10 | Wirksubstanz        | 5,0 mg        |
|    | Maisstärke          | 41,5 mg       |
|    | Milchzucker         | 30,0 mg       |
| 15 | Polyvinylpyrrolidon | 3,0 mg        |
|    | Magnesiumstearat    | <u>0,5 mg</u> |
|    |                     | 80,0 mg       |

20

Herstellungsverfahren

25 Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gut gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse drückt man durch ein Sieb mit 1 mm-Maschenweite, trocknet bei ca. 45° C und schlägt das Granulat anschließend durch dasselbe Sieb. Nach dem Zumischen von Magnesiumstearat werden auf einer Tablettiermaschine gewölbte Dragéekerne mit einem Durchmesser von 6 mm gepreßt. Die so hergestellten Dragéekerne werden auf bekannte Weise mit einer Schicht überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Wachs poliert.

30 Dragéegewicht: 130 mg

Beispiel III

35

Ampullen zu 5 mg 3-[(N-(2-(Naphthyl-2-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

40

1 Ampulle enthält:

Wirksubstanz 5,0 mg

Sorbit 50,0 mg

Wasser für Injektionszwecke ad 2,0 mg

45

Herstellungsverfahren

50 In einem geeigneten Ansatzgefäß wird der Wirkstoff in Wasser für Injektionszwecke gelöst und die Lösung mit Sorbit isotonisch gestellt.

Nach Filtration über einem Membranfilter wird die Lösung unter N<sub>2</sub>-Begasung in gereinigte und sterilisierte Ampullen abgefüllt und 20 Minuten im strömenden Wasserdampf autoklaviert.

55

Beispiel IV

Suppositorien zu 10 mg 3-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

1 Zäpfchen enthält:

5

|  |                |
|--|----------------|
| Wirksubstanz                           | 0,010 g        |
| Hartfett (z.B. Witepsol H 19 und W 45) | <u>1,690 g</u> |
|  | 1,700 g        |

10

15 Herstellungsverfahren:

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 38° C wird die gemahlene Wirksubstanzen in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 35° C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

20

Beispiel V

25 Tropfenlösung mit 10 mg 3-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

100 ml Lösungen enthalten:

|                                   |        |
|-----------------------------------|--------|
| Wirksubstanz                      | 0,2 g  |
| Hydroxyethylcellulose             | 0,15 g |
| Weinsäure                         | 0,1 g  |
| Sorbitlösung 70 % Trockensubstanz | 30,0 g |
| Glycerin                          | 10,0 g |
| Benzoessäure                      | 0,15 g |
| Dest.Wasser ad                    | 100 ml |

35

Herstellungsverfahren:

40

Dest. Wasser wird auf 70° C erhitzt. Hierin wird unter Rühren Hydroxyethylcellulose, Benzoessäure und Weinsäure gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und hierbei das Glycerin und die Sorbitlösung unter Rühren zugegeben. Bei Raumtemperatur wird der Wirkstoff zugegeben und bis zur völligen Auflösung gerührt. Anschließend wird zur Entlüftung des Saftes unter Rühren evakuiert.

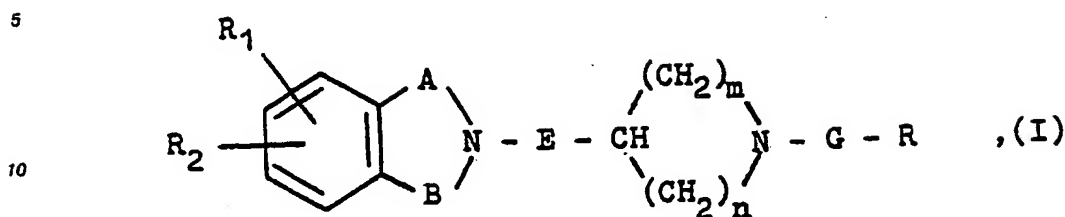
45

50

55

## Ansprüche

## 1. Cyclische Aminderivate der allgemeinen Formel



in der

- 15 A eine  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}=\text{CG}$ -Gruppe,  
 B eine  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CO}-$  oder  $-\text{C}(\text{H}_2\text{CO})_x-$ -Gruppe,

wobei das mit x gekennzeichnete Kohlenstoffatom mit dem Phenylkern verknüpft ist,

- 20 E eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

- G eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die mit einem aromatischen oder heteroaromatischen Rest R verbundene Methylengruppe einer gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierten geradkettigen Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

- 25  $\text{R}_1$  ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Hydroxy-, alkoxy- oder Phenylalkoxygruppe, wobei jeder Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,

- 30  $\text{R}_2$  ein Wasserstoffatom oder Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy- oder Alkylgruppe, wobei jeder Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder

 $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,

m die Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und

n die Zahl 0, 1, 2 oder 3, wobei jedoch  $n + m$  die Zahl 3, 4, 5 oder 6 darstellen muß, und

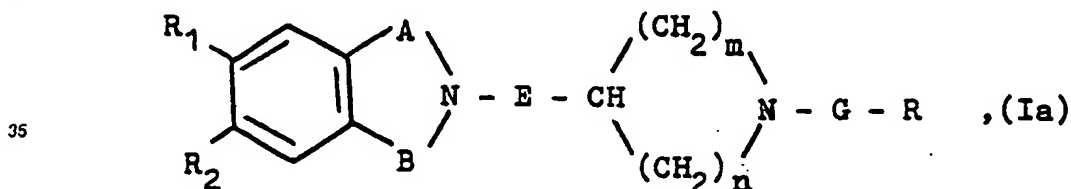
- 35 R einen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundenen 5- oder 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, welcher ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom, zwei Stickstoffatome oder ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, und an den zusätzlich ein Phenylring ankondensiert sein kann, wobei in diesem Fall auch die Bindung über den Phenylkern erfolgen kann, und in denen das Kohlenstoffgerüst der vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Ringe durch ein Halogenatom, eine Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Phenyl-, Dimethoxyphenyl-, Nitro-, Amino-, Acetylamino-, Carbamoylamino-, N-Alkyl-carbamoylamino-, Hydroxymethyl-, Mercapto-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Alkylsulfonylamino-, Alkoxy-carbonylmethoxy-, Carboxymethoxy- oder Alkoxy-methylgruppe mono- oder disubstituiert oder durch eine Methylene- oder Ethylendioxygruppe substituiert sein kann und gleichzeitig eine gegebenenfalls vorhandene Iminogruppe in den vorstehend erwähnten heteroaromatischen Ringen durch eine Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann, wobei eine vorstehend erwähnte Indolylgruppe zusätzlich durch eine Methylamino-, Dimethylamino-, Methoxy-, Acetoxy-, Trifluormethyl-, Trichlormethyl-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Cyano-, Cyclohexyl-, Trimethoxyphenyl-, Trifluorphenyl-, Trichlorphenyl-, Tribromphenyl-, Dihalogenamino-phenyl-, Benzyl-, Benzyloxy- oder Benzylaminogruppe substituiert sein kann und hierbei die vorstehend erwähnten Benzyl-, Benzyloxy- oder Benzylaminosubstituenten der Indolylgruppe im Benzylkern durch Methoxy- oder Methylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine gegebenenfalls durch eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen substituierte Naphthylgruppe oder eine durch Halogenatome, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfonyloxy-, Nitro-, Amino- oder Alkanoylaminogruppen mono- oder disubstituierte Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Benzyloxy- oder 4,5,6,7-Tetrahydro-benzo[b]thienylgruppe, oder auch, wenn B eine  $-\text{CH}_2$  oder  $-\text{CO}-$ -Gruppe darstellt, eine gegebenenfalls durch eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen substituierte Phenylgruppe, eine durch ein Halogenatom, eine Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Nitro-, Amino-, Alkanoylamino-, Alkylsulfonylamino-, Bis(alkylsulfonyl)amino-,

Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy- oder Trifluormethylsulfonyloxygruppe substituierte Phenylgruppe, eine durch Halogenatome, Alkyl- oder Alkoxygruppen disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Trialkoxyphenyl-, Tetraalkylphenyl- oder Dihalogen-aminophenylgruppe, wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde, die bei der Definition des Restes R vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkoxy- oder Alkanoylteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können, bedeuten, deren Enantiomeren, deren Diastereomeren, deren N-Oxide und deren Säureadditionssalze.

2. Cyclische Aminderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der A, B, m und n wie im Anspruch 1 definiert sind,
- 10 E eine geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,  
G eine geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei eine mit einem aromatischen oder heteroaromatischen Rest R verbundene Methylengruppe einer geradkettigen Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen durch ein Sauerstoffatom, eine Methylimino- oder Ethyliminogruppe ersetzt sein kann,  
R<sub>1</sub> eine Methyl- oder Methoxygruppe,  
15 R<sub>2</sub> eine Methyl- oder Methoxygruppe oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen eine Methylendioxygruppe und  
R eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Furyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Benzo[b]furyl- oder Benzo[b]thienylgruppe, eine durch ein Halogenatom, eine Methoxy- oder Methansulfonyloxygruppe substituierte Benzo[b]thienylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Methoxy- oder Benzyloxygruppe substituierte Indolyl- oder N-Methylindolylgruppe, eine Dimethyl-thienyl- oder Dimethoxy-isochinolylgruppe,  
20 eine gegebenenfalls durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituierte Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder auch, wenn B eine -CH<sub>2</sub>- oder CO-Gruppe darstellt, eine gegebenenfalls durch eine Methylendioxygruppe substituierte Phenylgruppe, eine durch Chlor- oder Bromatom, Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine durch eine Hydroxy-, Benzyloxy-,  
25 Methansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Nitro-, Amino-, Acetamido-, Methansulfonylamino- oder Bis(methansulfonyl)aminogruppe substituierte Phenylgruppe, eine Trimethoxyphenyl-, Tetramethylphenyl- oder Dihalogenaminophenylgruppe bedeuten, deren Enantiomeren, deren Diastereomeren, deren N-Oxide und deren Säureadditionssalze.

3. Cyclische Aminderivate der allgemeinen Formel

30



in der

- 40 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A, B, E, G, m und n wie im Anspruch 2 definiert sind, deren Enantiomeren, deren Diastereomeren, deren N-Oxide und deren Säureadditionssalze.

4. Cyclische Aminderivate der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 3, in der

- A eine -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Gruppe,  
B eine -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CO- oder -C(H)<sub>x</sub>CO-Gruppe,

45

wobei das mit x gekennzeichnete Kohlenstoffatom mit dem Phenylkern verknüpft ist,

E eine Methylen- oder Ethylengruppe,

- G eine geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die mit einem aromatischen oder heteroaromatischen Rest R verbundene Methylengruppe einer geradkettigen Alkylengruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann,

R<sub>1</sub> eine Methoxygruppe,

R<sub>2</sub> eine Methoxygruppe oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen eine Methylendioxygruppe,

m die Zahl 2, 3 oder 4,

n die Zahl 1 und

- 55 R eine Naphthyl-2-, 6-Methoxy-naphthyl-2-, 5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2-, Thienyl-2-, Benzo[b]furyl-2- oder Benzo[b]thienyl-3-gruppe oder auch, wenn B die -CH<sub>2</sub>- oder -CO-Gruppe darstellt, eine 4-Methoxyphenyl- oder 3,4-Dimethoxyphenylgruppe bedeuten, deren Enantiomeren, deren Diastereomeren und deren Säureadditionssalze.



5. Als cyclische Aminderivate der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 3

- a) 3-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,
- b) 3-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,
- c) 3-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,
- d) 2-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,
- e) 2-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,
- f) 2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,
- g) 2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,
- h) 2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,
- i) 3-[(N-(4-(Thienyl-2)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,
- k) 3-[(N-(2-(Benzo[b]furyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,
- l) 3-[(N-(2-(Benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,
- m) 2-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxo)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,
- n) 2-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,
- o) 3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und
- p) 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin

deren Enantiomeren, deren Diastereomeren und deren Säureadditionssalze.

6. Als cyclische Aminderivate der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 3

- a) 3-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,
- b) 2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,
- c) 3-[(N-(4-(Thienyl-2)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,
- d) 2-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxo)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,
- e) 2-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,
- f) 3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und
- g) 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin

deren Enantiomeren, deren Diastereomeren und deren Säureadditionssalze.

7. 3-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin, dessen Enantiomeren, dessen Diastereomeren und dessen Säureadditionssalze.

8. Physiologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 mit anorganischen oder organischen Säuren.

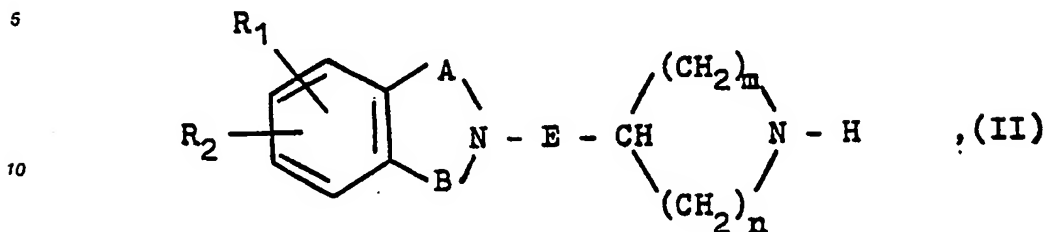
9. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 oder dessen physiologisch verträgliches Säureadditionssalz gemäß Anspruch 8 neben einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

10. Arzneimittel gemäß Anspruch 9 geeignet zur Behandlung von Sinustachykardien und ischämischen Herzerkrankungen.

11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß den Ansprüchen 9 und 10, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 oder dessen physiologisch verträgliches Säureadditionssalz gemäß Anspruch 8 in einen oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln eingearbeitet wird.

12. Verfahren zur Herstellung von neuen cyclischen Aminderivaten gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

15  $R_1$ ,  $R_2$ , A, B, E, m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

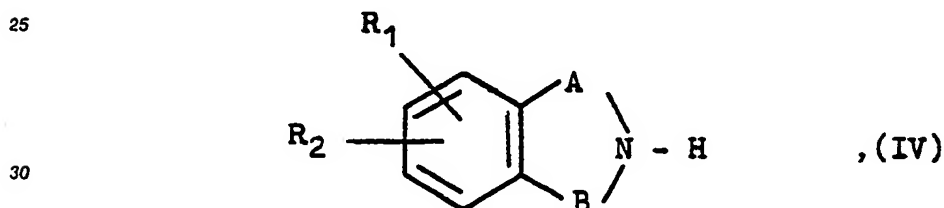
$Z_1 - G - R$ , (III)

in der

R und G wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und

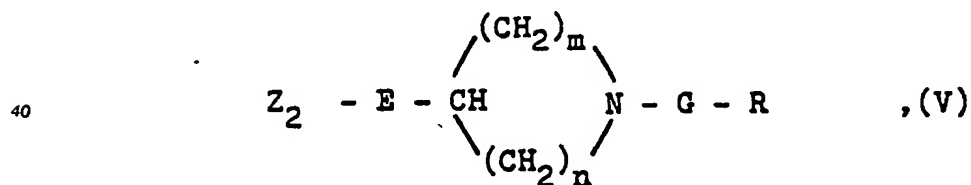
20  $Z_1$  eine nukleophile Austrittsgruppe, eine Hydroxygruppe oder  $Z_1$  zusammen mit einem Wasserstoffatom der benachbarten Methylengruppe ein Sauerstoffatom darstellt, umgesetzt wird oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

35  $R_1$ ,  $R_2$ , A und B wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

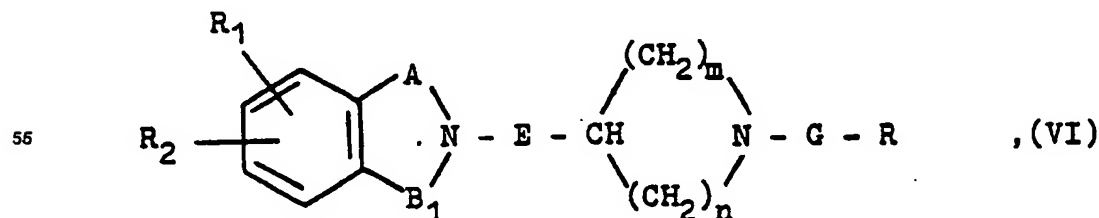


in der

45 R, E, G, m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und

$Z_2$  eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der B eine  $-CH_2-$  oder  $-CH_2CH_2-$ -Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



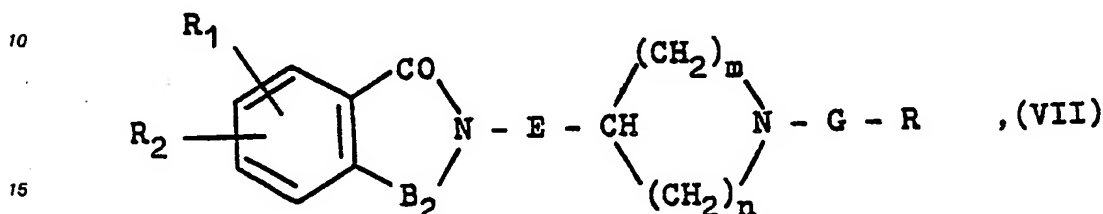
in der

R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A, E, G, m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und

B<sub>1</sub> eine -CO- oder -CH<sub>2</sub>CO-Gruppe darstellt,

x

- 5 wobei das mit x gekennzeichnete Kohlenstoffatom mit dem Phenylkern verknüpft ist, reduziert wird oder  
d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe und B eine -CO- oder -CH<sub>2</sub>CO-Gruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

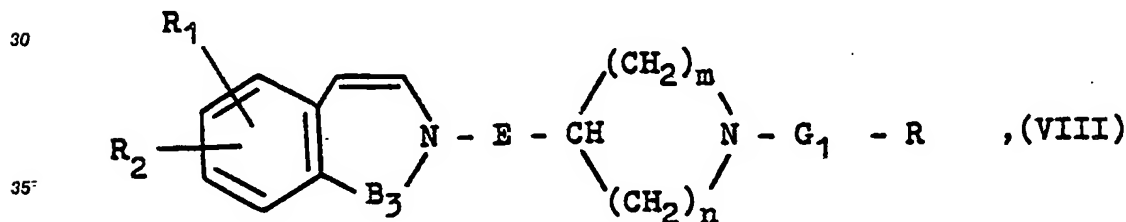
R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, E, G, m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und

20 B<sub>2</sub> eine -CO- oder -CH<sub>2</sub>CO-Gruppe darstellt,

x

wobei das mit x gekennzeichnete Kohlenstoffatom mit dem Phenylkern verknüpft ist, mit naszierendem Wasserstoff reduziert wird oder

- 25 e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der G mit Ausnahme der ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen besitzt und A die -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppe und B die Methylene- oder Carbonylgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

40 R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, B, E, m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind,

G<sub>1</sub> mit Ausnahme der ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen besitzt und

B<sub>3</sub> eine -CH<sub>2</sub>- oder -CO-Gruppe darstellt, hydriert wird und

45 erforderlichenfalls anschließend ein während den Umsetzungen a) bis e) zum Schutze von reaktiven Gruppen wie Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R eine Nitrogruppe enthält, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

- 50 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R eine Aminogruppe enthält, mittels Acylierung in eine entsprechende Alkanoylaminoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, welche mindestens ein chirales Zentrum enthält, in ihre Diastereomeren oder in ihre Enantiomeren aufgetrennt wird und/oder

- 55 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Säureadditionssalze, insbesondere in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt wird.